

Universitat de Lleida

*Eficacia de las técnicas de fisioterapia
respiratoria en el tratamiento de la
síntomatología respiratoria de pacientes
pediátricos con el Síndrome de Rett*

Por: Irache Arrubla Irigoyen.

Facultad de Enfermería y Fisioterapia

Grado en Fisioterapia

Tutor: Albert Bigordá Sagué

Trabajo Fin de Grado

Curso 2018 – 2019

25 de mayo de 2019

ÍNDICE:

ÍNDICE DE FIGURAS:	4
ÍNDICE DE TABLAS:	5
1. RESUMEN	6
2. ABSTRACT	7
3. INTRODUCCIÓN	8
3.1. SÍNDROME DE RETT	8
3.2. CLASIFICACIÓN	8
3.3. CLÍNICA Y SINTOMATOLOGÍA	10
3.4. VENTILACIÓN Y AFECCIONES RESPIRATORIAS	10
3.5. HIPERVENTILACIÓN	14
3.6. APNEA	15
3.7. FISIOTERAPIA RESPIRATORIA PEDIÁTRICA	16
3.8. JUSTIFICACIÓN	17
3.8.1. EJERCICIOS FISIOTERAPIA RESPIRATORIA	18
4. HIPÓTESIS	19
4.1. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN	19
4.2. HIPÓTESIS NULA	19
5. OBJETIVOS:	19
5.1. OBJETIVO PRINCIPAL	19
5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
6. METODOLOGÍA	20
6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	20
6.2. SUJETOS DE ESTUDIO	21
6.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:	21
6.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:	21
6.3. SELECCIÓN DE LA MUESTRA	22
6.4. VARIABLES DEL ESTUDIO	23
6.5. MANEJO DE INFORMACIÓN/ RECOGIDA DE DATOS	26
6.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	27
6.6.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO	27
6.6.2. ESTADÍSTICA INFERENCIAL	27
6.7. GENERALIZACIÓN Y APLICABILIDAD	28
6.8. PLAN DE INTERVENCIÓN	28



6.8.1.	GRUPO EXPERIMENTAL.....	29
6.8.2.	GRUPO CONTROL.....	30
7.	CALENDARIO PREVISTO	31
8.	LIMITACIONES Y POSIBLES SESGOS	35
9.	PROBLEMAS ÉTICOS	36
10.	ORGANIZACIÓN DEL ESTUDIO.....	37
11.	PRESUPUESTO	39
12.	BIBLIOGRAFÍA.....	41
13.	ANEXOS.....	46

ÍNDICE DE FIGURAS:

Figura 1: Patrón respiración fisiológica	11
Figura 2: Patrones respiratorios.....	13
Figura 3: Calendario 2019	31
Figura 4: Calendario 2020	32
Figura 5: Calendario 2021	32

ÍNDICE DE TABLAS:

Tabla 1: Estadios clínicos del Síndrome de Rett.....	9
Tabla 2: Variables de estudio	24
Tabla 3. Presupuesto	40

1. RESUMEN

Pregunta clínica de investigación: ¿Es eficaz la aplicación de técnicas de fisioterapia respiratoria, en comparación al placebo, para mejorar la sintomatología respiratoria en pacientes pediátricos con el Síndrome de Rett?

Objetivo: el principal objetivo de este estudio es analizar la eficacia de las técnicas de fisioterapia respiratoria, basadas en la reeducación de un patrón respiratorio correcto, como tratamiento de las afecciones respiratorias sufridas por las pacientes pediátricas con Síndrome de Rett. Para ello se estudiarán los efectos en la saturación de oxígeno, las crisis de hiperventilación y contención respiratoria, el Síndrome de hiperventilación y la calidad de vida de pacientes y familiares.

Diseño y método: se llevará a cabo un ensayo clínico aleatorizado, controlado y con ciego por terceros, dónde la muestra se obtendrá mediante un muestreo consecutivo y formará dos grupos, uno experimental y otro de control. Los sujetos serán niñas de entre 6 y 11 años de edad, con Síndrome de Rett clásico en estadio IV de gravedad. El grupo experimental realizará ejercicios respiratorios diarios, centrados en la obtención de un patrón respiratorio correcto y en la relajación de la musculatura inspiratoria accesorio. Por su parte, el grupo control realizará ejercicios placebo. Las pacientes serán evaluadas tres veces, al inicio, a la mitad y al final del estudio. La intervención tendrá una duración de 3 meses para cada paciente

Palabras clave: “Síndrome de Rett”, “pacientes pediátricas”, “hiperventilación”, “contención respiratoria”, “fisioterapia respiratoria”.

2. ABSTRACT

Clinical research question: Is the application of respiratory physiotherapy techniques, being compared to placebo, effective in improving respiratory symptomatology in pediatric patients with Rett Syndrome?

Objective: The main objective of this study is to analyse the respiratory physiotherapy techniques efficacy, based on the reeducation of a correct respiratory pattern, as a treatment for respiratory conditions, suffered by pediatric patients with Rett Syndrome. This will be done by studying the effects on oxygen saturation, hyperventilation and respiratory containment crises, hyperventilation syndrome and along with the patient and family members quality of life.

Design and methodology: A randomised controlled clinical trial shall be carried out with a third blindness part, where the sample shall be obtained by sampling. Two groups will be formed; an experimental former and a control one. Subjects will be women between 6 and 11 years old, with Classic Rett Syndrome classified on Stage IV Gravity. The experimental group will perform daily respiratory exercises, focused on obtaining a correct respiratory pattern. Also on the relaxation of the accessory inspiratory musculature. Otherwise, the control group will perform placebo exercises. Patients will be evaluated three times; at the beginning, in the middle and at the end of the study. The intervention will last 3 months for each of the patients.

Keywords: "Rett syndrome", "pediatric patients", "hyperventilation", "respiratory containment", "physiotherapy".

3. INTRODUCCIÓN

3.1. SÍNDROME DE RETT

El Síndrome de Rett es un trastorno progresivo y complejo del desarrollo neurológico, clasificado como raro y de carácter severo, el cual afecta de manera casi exclusiva al sexo femenino, siendo una de las causas más comunes de retraso mental en niñas^{1,2}.

Este síndrome afecta a 2 de cada 10.000 niñas nacidas³. El diagnóstico se lleva a cabo a partir de las características clínicas, aunque en el 97% de los casos va asociado a una mutación de carácter dominante en el gen MECP2, el cual codifica la proteína de unión metil-CpG2 que se encuentra en el cromosoma X. Dentro de las funciones de dicho gen se encuentran la potenciación y activación de la expresión génica y cromosómica, así como su regulación^{2,4, 5}.

3.2. CLASIFICACIÓN

El Síndrome de Rett puede presentarse de dos formas distintas, por un lado se encuentra el Síndrome de Rett clásico, y por otro el atípico. Estas formas difieren en la sintomatología presentada o en la mutación genética. El Síndrome de Rett clásico es el que se presenta en la mayoría de los casos y por ello será el que se estudie en este ensayo⁶.

En el Síndrome de Rett clásico pueden presentarse cuatro estadios distintos de gravedad, que fueron descritos y clasificados por Hagberg. El estadio I de esta clasificación describe una parálisis en el desarrollo temprano de la paciente, el estadio II representa una regresión de dicho desarrollo, el cual se acompaña de la pérdida de habilidad motora y verbal, más la aparición de movimientos estereotipados manuales. En el estadio III se describe un estado de latencia, llamado periodo pseudo-estacionario, que puede llegar a prolongarse décadas. Dentro de este estadio también se incluyen las niñas de 10 años que no consiguen caminar. Finalmente se presenta el estadio IV que corresponde con un Síndrome de Rett no ambulante⁷. Dicha clasificación queda detallada en la tabla 1.

Tabla 1: Estadios clínicos del Síndrome de Rett

ESTADIOS CLÍNICOS DE SÍNDROME DE RETT. CONSENSO 2001 ^{8,9}
CRITERIOS ORIGINALES
<p>ESTADIO I: Estancamiento de inicio temprano</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad de inicio de 6 a 18 meses • Retardo en el progreso del desarrollo • Patrón de desarrollo aún no francamente anormal • Duración entre semanas y meses • Retraso postural temprano • Se arrastra sentado
<p>ESTADIO II: Regresión rápida del desarrollo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad de inicio de 1 a 4 años • Pérdida de habilidades adquiridas • Se hace evidente la deficiencia mental • Duración semanas, meses hasta un año • Pérdida de los logros: uso de los dedos, balbuceo y juego activo • Ocasionalmente “en otro mundo” • Contacto ocular preservado • Problemas respiratorios modestos • Crisis en un 15%
<p>ESTADIO III: Periodo pseudoestacionario</p> <ul style="list-style-type: none"> • Después del estadio II • Algo de recuperación en la comunicación • Preservación aparente de la capacidad de deambular • Regresión neuromotora inaparente • Duración de años a décadas • Periodo de despertar • Apraxia, dispraxia (del lenguaje) • Estadio III /IV fase no ambulatoria
<p>ESTADIO IV: deterioro motor tardío</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inicia cuando cesa la deambulación del estadio III • Dependencia completa a silla de ruedas • Discapacidad grave, deformidad distal • Duración de décadas • Estadio IV- A: previamente ambulatorio, ahora no deambula • Estadio IV- B: nunca deambulatorio

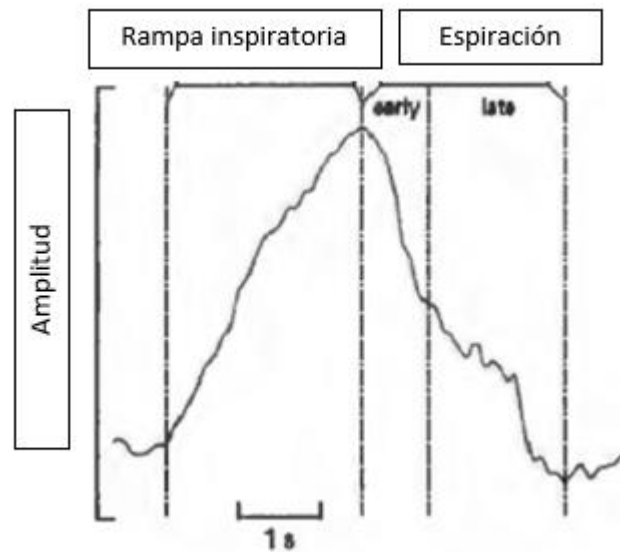
3.3. CLÍNICA Y SINTOMATOLOGÍA

El Síndrome de Rett suele hacerse evidente entorno a los 6-18 primeros meses de vida, apareciendo sintomatología tanto neurológica como sistémica, hasta este momento el desarrollo temprano de las pacientes es aparentemente normal^{10, 11}. Las características típicas del Síndrome de Rett son en primer lugar, la pérdida del habla, así como de la habilidad y función manual, adquiriéndose en su lugar movimientos estereotipados en las manos y una marcha o ganeo deteriorado y finalmente un deterioro cognitivo. Dentro de las comorbilidades más habituales en este síndrome se incluyen la epilepsia, convulsiones, escoliosis, dificultades en la alimentación y anomalías respiratorias, siendo esta última la que más interés ofrece en este caso ^{7,12}.

3.4. VENTILACIÓN Y AFECCIONES RESPIRATORIAS

En lo referente a la ventilación fisiológica, representada en la figura 1, existen diferentes mecanismos corporales encargados de mantener estables, tanto la PaO₂, como el pH arterial. Para conseguirlo interactúan tres mecanismos y sistemas distintos, donde se encuentra un sistema de sensores respiratorios, un mecanismo de control del SNC y un sistema efector. El primero de ellos está compuesto por quimiorreceptores arteriales periféricos y del tallo central, mecano-receptores de tipo musculares y de la pared torácica, y por último receptores situados en la zona intrapulmonar. Las neuronas que controlan dichos mecanismos se encuentran en el tallo cerebral y en la corteza, siendo las primeras involuntarias y las segundas voluntarias. Por otro lado, el sistema efector, está formado por vías espinales, cuya función es la de mantener en contacto los centros respiratorios situados en el cerebro con la médula espinal, que controla los músculos respiratorios. El objetivo final es la inhibición de la musculatura espiratoria, mientras se produce la inspiración y viceversa ¹³.

Figura 1: Patrón respiración fisiológica



Para el mantenimiento de la ventilación fisiológica, también es necesaria la acción de los neurotransmisores inhibitorios y excitatorios, que tienen un papel imprescindible en la creación del ritmo cardíaco. Estos neurotransmisores son los siguientes: GABA y glutamina respectivamente ^{13, 14}.

Las pacientes con el Síndrome de Rett se caracterizan por la presencia de una disfunción del tallo cerebral del tipo monoaminérgica, que altera los neurotransmisores glutaminérgicos y gabaérgicos. Asimismo, esta disfunción es responsable de distintas alteraciones del sueño, como episodios de agitación y despertares repentinos. Se encuentran, también, disfunciones simpático-vagales donde se observa un tono simpático de carácter normal, mientras que el parasimpático se encuentra disminuido, motivo por el que aparecen las disfunciones respiratorias ¹⁵⁻¹⁷.

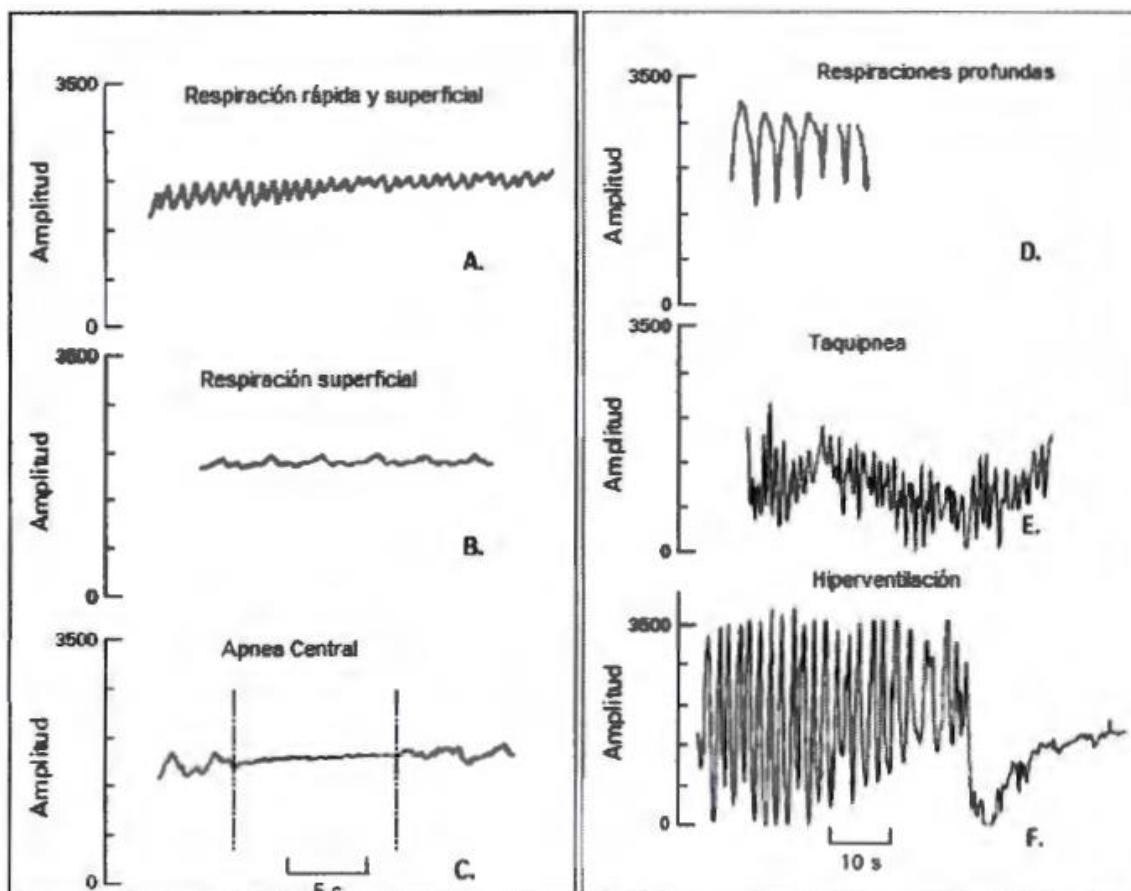
En lo que respecta a las perturbaciones respiratorias, el Síndrome de Rett va asociado a una peculiar afección que se presenta predominantemente durante la vigilia y puede llegar a alcanzar gravedades extremas, hasta el punto de ser potencialmente mortal ^{18, 19}. Una de las anomalías más observadas en distintos estudios son los episodios de hiperpnea que se encuentran presentes en un 66% de los casos, según observaron Andreas Rett y Hagberg et

al.^{20,21}. También se obtuvieron hallazgos gráficos de hiperpnea alternante y episodios apneicos asociados a cianosis y síncope, los cuales son resultado de las maniobras de Valsalva, acompañados de exacerbaciones asociadas al estrés durante la vigilia, que se solucionan durante el sueño²⁰⁻²².

No existe un consenso en lo que respecta al momento de aparición, ya que muchos autores aseguran que hay perturbación de la respiración también durante el sueño, momento en que ocasionalmente aparece apnea central e hipoventilación²³⁻²⁵. Lo que sí se conoce es el hecho de que las disritmias respiratorias comienzan a hacerse evidentes durante los estadios II y III de la patología.

Las anomalías respiratorias que se han identificado en el Síndrome de Rett se clasifican en dos grupos: hiperventilación, donde se engloban las respiraciones superficiales, rápidas y forzadas, y por otro lado la contención de la respiración, donde quedan recogidas las apneas, las maniobras de Valsalva y las respiraciones del tipo apnéusicas^{26, 27}. Cada una de esas respiraciones se caracteriza por presentar un patrón alterado, los cuales quedan reflejados en la figura 2. Según estudios como el de O Julu et al.²⁸ en el que se cuenta con 47 pacientes pediátricas con el Síndrome de Rett, se observa que el 59% de dichas pacientes presentan respiración de Valsalva, en contraposición al 4% que cuentan con la respiración de Biot y del 25% con Cheyne Stokes, evidenciándose de este modo la predominancia de la maniobra de Valsalva. Otros estudios también hablan sobre el tipo de disfunción respiratoria en función de la edad, donde predominan las respiraciones más forzadas y apnéusicas en aquellas pacientes menores de 18 años, conociéndose también que los picos de edad con mayores alteraciones de la respiración están entre las edades comprendidas por debajo de los 5 años y de los 18²⁸. El estudio de Tarquinio DC et al.²⁹ informa sobre la predominancia de la hiperventilación, acompañada de contención respiratoria entre los 6 y 11 años.

Figura 2: Patrones respiratorios



Respecto a los factores asociados con mayores probabilidades de disfunción respiratoria severa, se incluyeron una mala función motora gruesa y fina, la frecuencia de movimientos estereotipados de las manos y de las convulsiones ²⁹. Siguiendo con la línea de factores asociados se pueden encontrar algunos estudios como el de MacKay et al.³⁰ donde se asocia la incapacidad de la deambulación con el mayor riesgo de sufrir problemas respiratorios, tales como las infecciones del tracto respiratorio superior. Sin embargo no se pudo relacionar la actividad epileptogénica con una mayor probabilidad de sufrir hiperventilación³¹.

3.5. HIPERVENTILACIÓN

La hiperventilación se define como el incremento de la presión arterial de oxígeno y la disminución de la presión arterial del dióxido de carbono secundario al aumento de la frecuencia respiratoria³². Va asociada a situaciones de ansiedad o de pánico. Es igualmente prevalente en hombres que en mujeres y afecta a un 9% de las personas entre 15 y 45 años³³.

En la respiración corriente se liberan CO₂ y vapor de agua durante la espiración, cuando esto ocurre en exceso se consigue una bajada de CO₂ lo que acaba provocando un aumento del pH sanguíneo³⁴.

Con la hiperventilación se consigue una alcalosis respiratoria aguda y con ello un aumento en el pH arterial. Como consecuencia de lo anterior aumenta la irritabilidad y la excitabilidad de la musculatura, al igual que la aparición de parestesias en las extremidades y los labios, todo esto unido a calambres y en ocasiones convulsiones³⁴.

Las crisis de hiperventilación también cursan con sintomatología como el dolor torácico con latidos cardiacos rápidos y fuertes, distensión abdominal acompañada de eructos, sensaciones de no contener la respiración, así como de mareo y confusión. Además se observa sequedad bucal y problemas para conciliar el sueño³⁴.

La disminución del CO₂ provoca una vasoconstricción en los vasos cerebrales, un aumento en la resistencia vascular localizada en las arterias coronarias, como consecuencia final de esta disminución de CO₂ se obtienen una disminución en el aporte de oxígeno al miocardio, lo que termina en una insuficiencia cardiaca³⁴.

Por último, puede presentarse el Síndrome de Hiperventilación, esto sucede cuando las crisis de hiperventilación se dan frecuentemente. Por ello, será necesario llevar un control del número de crisis que sufren los sujetos para determinar, junto con el cuestionario Nijmegen, si padecen de dicho síndrome³⁵.

3.6. APNEA

La apnea es considerada como la detención de la respiración debida a cualquier causa. Un aspecto importante a tener en cuenta es que la presencia de la apnea es fluctuante y puede aparecer y desaparecer de manera temporal. Cuando se habla de apnea prolongada es imprescindible conocer si el corazón se encuentra activo, lo que se denomina paro respiratorio, el cual es potencialmente mortal y precisa de atención médica inmediata, o por el contrario el corazón se encuentra inactivo, lo que se considera una parada cardiopulmonar. Las paradas cardiopulmonares en niños están en su mayoría provocadas por un paro respiratorio, mientras que en adultos ocurre al revés y es esta parada cardiopulmonar la que provoca la parada respiratoria³⁶.

La causa por la que las pacientes con Síndrome de Rett presentan episodios de apnea es la contención de la respiración, la cual va directamente relacionada con los espasmos del llanto, que son más comunes en las pacientes con dicho síndrome. El espasmo del llanto se entiende como un cese de la respiración del niño, de manera involuntaria y por tanto fuera del control del propio paciente. Estos espasmos del llanto pueden ser especialmente graves y suelen ser la respuesta a situaciones de miedo, dolor, acontecimientos traumáticos o sustos y confrontaciones³⁶.

Durante la apnea provocada en este caso por el espasmo del llanto las pacientes presentan la siguiente sintomatología: cese de la respiración, emisión de sonidos entrecortados, inmovilidad o rigidez, palidez e incluso pueden llegar a desplomarse en el suelo³⁶.

Dentro de estas apneas se presentan dos formas clínicas distintas caracterizadas por la coloración que adquiere la paciente³⁷. Estas dos formas presentan mecanismos fisiopatológicos distintos, y la forma que concierne a este estudio es la cianótica, que como ya queda reflejado anteriormente es la que predomina en el Síndrome de Rett. Esta forma cianótica es la presentación más frecuente y típica de esta afección, que se caracteriza por encontrar al niño con apertura completa de la boca y en espiración forzada con cambio de coloración de cara y tronco. Esta crisis puede resolverse mediante una inspiración forzada que no llega a provocar pérdida de la consciencia, siendo ésta la forma leve de la presentación. Por el contrario cuando esta situación se prolonga en el tiempo la cianosis se generaliza y

concluye con la pérdida de la consciencia, esta crisis también suele ir acompañada de cambios en el tono muscular donde se encuentran tanto hipertonías como hipotonías y pueden llegar a provocar crisis convulsivas con o sin emisión de orina ^{36, 38}.

3.7. FISIOTERAPIA RESPIRATORIA PEDIÁTRICA

La fisioterapia respiratoria se considera una herramienta clave para curar, prevenir e incluso estabilizar las distintas alteraciones que afectan al sistema respiratorio, desembocando en una notable mejora de la calidad de vida tanto del paciente pediátrico como de sus familiares. Su conocimiento y aplicación es indispensable para muchas circunstancias de salud que implican alteraciones pulmonares^{39,40}.

Dentro de estas condiciones destacan aquellas afecciones que van asociadas tanto a patologías neurológicas como síndromes cromosómicos, si bien es cierto que cogen mayor importancia en aquellas de carácter neuromuscular por su alto impacto en la mecánica ventilatoria^{39,40}.

Los objetivos principales que persigue la fisioterapia respiratoria en pediatría son los de enseñar al paciente y a sus familiares a aplicar las técnicas adecuadas y a ejecutar de manera correcta los ejercicios que permiten mejorar la permeabilidad de las vías aéreas, así como conseguir controlar la disnea o aumentar la tolerancia al esfuerzo⁴¹.

Dentro de los objetivos de esta modalidad de fisioterapia encontramos los siguientes: ⁴¹

- Potenciar la mejora de la mecánica ventilatoria
- Mejorar la permeabilidad de las vías respiratorias
- Reducir la disnea
- Aumentar la capacidad pulmonar y resistencia ante el esfuerzo
- Potenciar el trofismo y la fuerza muscular
- Mejorar aspectos psico-emocionales

3.8. JUSTIFICACIÓN

Las afecciones respiratorias representan la principal causa de muerte en el Síndrome de Rett, causando hasta el 47% de muertes repentinas en estas pacientes. Teniendo en cuenta la alta prevalencia de éstas, la dificultad que supone su manejo para los profesionales sanitarios y su significativa comorbilidad hace que quede justificado el estudio de su tratamiento. Por otro lado, el tratamiento de dichas afecciones supone un elevado consumo de recursos sanitarios, lo que conlleva un alto gasto económico^{7,18,42,43}.

Asimismo, la mayoría de aquellas crisis respiratorias que no acaban con la vida de las pacientes se convierten en situaciones de alto riesgo, obligando a realizar, en muchos casos, una reanimación de urgencia. Todas estas situaciones desembocan en una notable disminución de la calidad de vida relacionada con la salud percibida por las pacientes, del mismo modo que ocurre con la de sus cuidadores y/o familiares^{44, 45}.

Además, a pesar de la gravedad de las afecciones, el tratamiento de los problemas respiratorios sigue sin ser de consenso global, existiendo en la actualidad un elevado número de tratamientos e intervenciones diferentes, en su mayoría de carácter farmacológico. Dichas intervenciones continúan en estudio, y su efectividad no ha quedado demostrada. Todo junto hace que, por el momento, no exista un tratamiento con evidencia científica para estas alteraciones respiratorias⁴⁶. Asimismo los tratamientos actuales para la mayoría de afecciones sufridas en el Síndrome de Rett tienen un coste elevado, que en muchos casos las familias no son capaces de afrontar.

Se considera pertinente llevar a cabo esta investigación si mediante ella se consigue aumentar la evidencia respecto al tratamiento de las afecciones respiratorias en esta condición de salud y se logran mitigar los síntomas, relacionados con ellas, de una manera económica e inocua para las pacientes.

3.8.1. EJERCICIOS FISIOTERAPIA RESPIRATORIA

El objetivo principal, de los ejercicios respiratorios expuestos a continuación, es la reeducación del patrón respiratorio con el fin de aumentar tanto la percepción como el control de la hiperventilación y de la apnea durante las crisis, y del mismo modo poder reducir las.

Por lo general los pacientes que sufren crisis de hiperventilación presentan alteraciones de la respiración abdominodiafragmática, lo que se traduce en un aumento en el reclutamiento de la musculatura intercostal respecto al diafragma ⁴⁷.

Por tanto, el objetivo de la reeducación del patrón respiratorio es sustituir éste por un modelo más eficiente, consiguiendo una disminución de la disnea. Este objetivo se consigue reduciendo la velocidad de la respiración y activando la abdominodiafragmática⁴⁸. Los ejercicios utilizados deben enfatizar en la adquisición de conciencia de la respiración nasal y disminuir la ventilación, para conseguir un patrón respiratorio más lento. Parece existir un consenso en que la eficacia de estos ejercicios radica en su ejecución habitual, del mismo modo que en enfatizar sobre la mecánica ventilatoria en lugar de la profundidad de ésta ⁴⁹.

Si se tienen en consideración estudios realizados en pacientes con Asma, por un lado se ha demostrado que existe un beneficio en la calidad de vida percibida⁴⁹, así como una mejora en los resultados obtenidos con el cuestionario Nijmegen. Finalmente, también se evidencian mejoras en la sintomatología aunque es necesario que los pacientes continúen realizando los ejercicios para mantener los resultados en el tiempo⁵⁰.

En lo que respecta a la apnea, los ejercicios respiratorios más utilizados son aquellos que se basan en inspiraciones nasales con espiraciones lentas mediante la técnica de labios fruncidos. Del mismo modo, es importante que aparezca el componente de relajación muscular, haciendo especial hincapié en aquellos músculos accesorios de la respiración, como son los que forman la cintura escapular y el cuello. Todos estos ejercicios tienen en común la utilización de un patrón respiratorio diafragmático con expansión torácica, donde se guía el aire hacia zonas concretas mediante la imposición de las manos sobre estas áreas ^{51 52}.

Si se tiene en cuenta la información recopilada en los párrafos anteriores, se puede observar que ambos trastornos respiratorios comparten su método de acción y es el de presentar un patrón respiratorio incorrecto. Por tanto se concluye que los ejercicios para tratar ambas situaciones de salud se basan en los principios de relajación, inspiración nasal y espiraciones largas con labios fruncidos.

4. HIPÓTESIS

4.1. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

“El uso de técnicas de fisioterapia respiratoria mejora la sintomatología respiratoria de las pacientes pediátricas con Síndrome de Rett “

4.2. HIPÓTESIS NULA

“El uso de técnicas de fisioterapia respiratoria no consigue mejoras en la sintomatología respiratoria de las pacientes pediátricas con Síndrome de Rett”.

5. OBJETIVOS:

5.1. OBJETIVO PRINCIPAL

- Evaluar la eficacia de las técnicas de fisioterapia respiratoria en la sintomatología respiratoria del Síndrome de Rett.

5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analizar las crisis de hiperventilación.
- Analizar las crisis de contención respiratoria
- Evaluar el curso del Síndrome de Hiperventilación
- Evaluar la saturación de oxígeno
- Evaluar la calidad de vida de los pacientes y tutores

6. METODOLOGÍA

6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente estudio es un ensayo clínico controlado aleatorizado, de tipo prospectivo longitudinal, con ciego por terceros.

El diseño del estudio se ha escogido en base a la necesidad de precisión de los resultados. Puesto que este estudio busca conocer la eficacia o no de los ejercicios propuestos y este tipo de estudio permite un gran control sobre el factor que se desea estudiar, así como la evidencia causa- efecto. Del mismo modo, puesto que los cambios se observarán durante los 3 meses que dura la intervención para cada sujeto, se define como un estudio longitudinal. Finalmente, el estudio presenta un carácter prospectivo, ya que la recogida y análisis de los datos se realizará conforme avance el estudio.

Con el fin de mantener todo lo posible la objetividad y evitar los sesgos del estudio, se ha planteado como un estudio con ciego por terceros, contando con el cegamiento del investigador y del analista de datos, evitando de este modo la subjetividad en el análisis y conclusiones. No ha sido factible realizar más cegamientos, pues aunque las pacientes sean pediátricas y con cierto deterioro cognitivo no se puede garantizar que no sean capaces de conocer a qué grupo pertenecen. Tampoco es posible el cegamiento del fisioterapeuta, que asume el papel de evaluador y además es el encargado de aplicar y enseñar los ejercicios en todos los casos, por lo que es esencial que conozca la asignación de los grupos.

En lo que respecta a la aleatorización de la muestra, tendrá lugar conforme los sujetos confirmen su participación en el estudio. Se utilizará un proceso de aleatorización simple, que conseguirá una adjudicación no sesgada de los grupos. Este proceso se realizará mediante la función aleatoria de una hoja Excel, del que se obtendrá un número, el 1 o el 0. A cada sujeto se le adjudicará un número, que será el que determine la pertenencia a un grupo u otro. Si sale el 0 el paciente pasará a formar parte del grupo experimental, si por el contrario, se obtiene un 1, se encontrará en el grupo control. De esta manera todas las pacientes tendrán idénticas posibilidades de pertenecer a cualquiera de los grupos. Será el evaluador el encargado de aleatorizar la muestra en presencia de los pacientes y sus familiares, sin embargo será el único en conocer qué grupo corresponde a cada número.

6.2. SUJETOS DE ESTUDIO

El estudio aquí planteado se llevará a cabo en el hospital Sant Joan de Déu de Barcelona a pacientes con Síndrome de Rett en edad pediátrica, que participen de manera voluntaria y cuyos tutores hayan firmado un consentimiento informado. [ANEXO 1]

Asimismo, los sujetos deberán cumplir con los siguientes criterios, para poder pasar a formar parte de la muestra.

6.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Presentar el trastorno del Síndrome de Rett en su forma clásica
- Encontrarse en el estadio IV de gravedad
- Presentar una edad entre 6 y 11 años
- Presentar disfunción respiratoria activa en los últimos 6 meses
- Padecer trastornos respiratorios de hiperventilación y/o de contención de la respiración
- Padecer Síndrome de Hiperventilación
- Presentar los trastornos respiratorios en vigilia
- No tener deterioro cognitivo o que sea leve

6.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Estar recibiendo otro tipo de terapia física para las alteraciones respiratorias
- Presentar otro tipo de trastorno respiratorio con sintomatología similar a la del Síndrome de Rett.
- Imposibilidad de acudir a las citas de seguimiento e intervenciones
- Familia no colaboradora
- Haber padecido una remisión reciente de la sintomatología respiratoria
- Sujetos y familiares que no entiendan castellano

Los sujetos que participarán en este estudio serán aquellos que presenten el Síndrome de Rett en su forma típica, por ser la manera más común de encontrarlo y por ende, donde se puede obtener mayor número de pacientes. Por otro lado, las pacientes del estudio se encontrarán

dentro de a las edades comprendidas entre 6 y 11 años, ya que como se menciona anteriormente, es en esta franja de edad en la que se alcanza el punto máximo de actividad de la hiperventilación y la contención de la respiración²⁹. Por el mismo motivo, las pacientes deberán encontrarse en el estadio IV del síndrome, pues es aquí cuando más presentes se encuentran las disfunciones respiratorias y como se ha señalado, en los casos de Síndrome de Rett no ambulante existen mayores posibilidades de afectación respiratoria.

Otra de las características que definirán a los sujetos será padecer, por un lado, de hiperventilación, donde se analiza también si las pacientes sufren el Síndrome de Hiperventilación, y/o por otro, de contenciones respiratorias, más exactamente de las apneas que cursan en vigilia. Estas perturbaciones fueron escogidas para el estudio debido a que como se indica en la introducción, se consideran los dos grandes grupos de disfunciones respiratorias presentes en el Síndrome de Rett, y tal y como se observa en el estudio de Tarquinio DC et al.²⁹ son las más prevalentes. En su estudio muestra una prevalencia de hiperventilación en las pacientes que oscila entre el 53,8% y el 68% y porcentajes de entre 76,6 y 84,3 para la contención respiratoria. Del mismo modo se encuentran otros datos, como que en el 51,6% de los casos los padres confirmaron la presencia de hiperventilación y en el 67,1% se presenciaron episodios de contención de la respiración.

6.3. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

La técnica de muestreo utilizada en el estudio es un muestreo consecutivo. Se ha escogido esta técnica de muestreo por diversos motivos. Uno de ellos es el hecho de que si se realiza de manera correcta la representatividad de la muestra puede ser equiparable a la obtenida a partir de muestreos probabilísticos. Otro de estos motivos ha sido la necesidad de reclutar al mayor número posible de pacientes. Esto es así debido a que se trata de una enfermedad rara y por tanto, el volumen de población susceptible de participar en el estudio es bastante reducido y limitado. Asimismo, formarán parte de la muestra todas aquellas pacientes con Síndrome de Rett que acudan al hospital Sant Joan de Déu de Barcelona en el periodo de un año, que cumplan con los criterios de inclusión anteriormente expuestos y que además, hayan firmado el consentimiento informado para la participación en el mismo.

Para llevar a cabo el cálculo del tamaño muestral se utilizará la fórmula correspondiente a la comparación de dos medias, esta fórmula es la siguiente:

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 * S^2}{d^2}$$

Donde:

- n = sujetos necesarios en cada una de las muestras
- Z_{α} = valor Z correspondiente al riesgo deseado
- Z_{β} = valor Z correspondiente al riesgo deseado
- S^2 = varianza de la variable cuantitativa que tiene el grupo control o de referencia
- d = valor mínimo de la diferencia que se desea detectar

Tras haber calculado el tamaño de la muestra, se tendrán en cuenta las posibles pérdidas en el seguimiento, es decir, aquellos sujetos que no finalicen el tratamiento. Para ello se calculará el tamaño de la muestra a través de la siguiente fórmula, asumiendo un 15% de pérdidas:

$$n \left(\frac{1}{1 - R} \right) = N$$

Donde:

- n = tamaño de la muestra sin pérdida
- R = proporción asumida de pérdidas
- N = tamaño de la muestra con pérdida

6.4. VARIABLES DEL ESTUDIO

La variable independiente de este estudio es la intervención de fisioterapia, basada en ejercicios de fisioterapia respiratoria que se ejecutarán en el grupo experimental. Por su parte, las variables dependientes quedan recogidas en la siguiente tabla.

Tabla 2: Variables de estudio

	Variabls del estudio	Según la expresión	Herramienta de medida
Dependientes	Saturación de oxígeno	Cuantitativa discreta	Pulsioxímetro ⁵³
	Síndrome hiperventilación	Cuantitativa discreta	Cuestionario Nijmegen ⁵⁴
	Crisis hiperventilación	Cuantitativa discreta	Control parental
	Crisis contención respiratoria	Cuantitativa discreta	Control parental
	Calidad de vida de familiares	Cuantitativa discreta	Cuestionario SF-36 ⁵⁵
	Calidad de vida	Cuantitativa discreta	Cuestionario Kidscreen-52 ^{56,57}

- Saturación de oxígeno: esta variable hace referencia a la saturación de oxígeno en sangre que presentan las pacientes, por ser uno de los principales indicadores del buen funcionamiento de los pulmones. La saturación de oxígeno se describe como la cantidad de oxígeno disponible en la sangre, que permite valorar si dicha cantidad es correcta. Esta variable mide exactamente el porcentaje de eritrocitos que se encuentran completamente saturados con oxígeno mediante la utilización del pulsioxímetro, considerado una técnica de monitorización no invasiva especialmente interesante en pediatría. Este dispositivo es colocado en el lóbulo del dedo de las pacientes, del cual percibe los cambios de coloración sanguínea y consigue una estimación precisa de la saturación. Los valores normales de esta concentración oscilan entre el 100% y el 95%, siendo todos aquellos valores situados por debajo de 90% indicadores de hipoxemia y, en el caso de ser inferiores a 85% se estaría delante de una hipoxemia severa. Todos los pulsímetros utilizados en el estudio están calibrados de la misma manera y son el mismo modelo, con el fin de conseguir resultados fiables e idénticos independientemente de cual haya sido utilizado para medir. Mediante esta variable se podrá evidenciar la mejora, o no, en la calidad de la

respiración de las pacientes a lo largo de todo el estudio, pudiendo registrar los pequeños cambios que se puedan ir dando en cada visita⁵³.

- Calidad de vida de los familiares: hace referencia a la calidad de vida relacionada con la salud percibida por los familiares, debido a la elevada carga física y psicológica sufrida o potencialmente sufrida por este grupo de personas. Esta variable es evaluada mediante el cuestionario SF- 36, donde se estudia la calidad de vida relacionada con la salud. El cuestionario consta de 36 ítems que valoran aspectos positivos y negativos de salud, abarcando distintos aspectos y escalas como son: función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental. Además, cuenta con un último ítem que busca valorar el cambio en el estado de salud tras el transcurso de un año. Con la aplicación de este cuestionario a las familias y cuidadores se pretende observar los cambios tanto positivos como negativos que sufren en su calidad de vida a raíz de la intervención⁵⁸. [ANEXO 2]
- Calidad de vida de las pacientes: esta variable nos informa sobre los posibles cambios que las pacientes sufrirán, en lo que respecta a su percepción de calidad de vida, durante la realización del estudio. La herramienta elegida para evaluar la evolución de dicho parámetro es el cuestionario Kidscreen- 52, una herramienta validada y traducida al castellano que valora de manera subjetiva la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en niños y adolescentes. Dicha herramienta consta de diez dimensiones directamente relacionadas con la CVRS que son: bienestar físico, bienestar psicológico, estado de ánimo, autopercepción, autonomía, relación con los padres y vida familiar, amigos, apoyo social, entorno escolar, aceptación social y finalmente recursos económicos⁵⁹. [ANEXO 3]
- Crisis de hiperventilación: variable que hace referencia al número y duración de las crisis de hiperventilación que las pacientes sufrirán mensualmente. Los padres, al haber recibido formación previa para identificar correctamente estas crisis, serán los encargados de cuantificarlas tanto en número como en duración, pudiéndose así obtener la posible reducción. La comparación de los datos se realizará con los obtenidos en los meses anteriores. Esta herramienta reflejará de manera clara y sencilla los cambios sufridos.
- Síndrome de hiperventilación: esta variable se mide mediante el cuestionario Nijmegen, por el cual será posible conocer si las pacientes continúan padeciendo el

Síndrome de Hiperventilación, y al mismo tiempo observar si ha sufrido cambios respecto a la primera medición. El cuestionario cuenta con 16 ítems o frases que describen distintas situaciones por las que las pacientes pueden pasar al sufrir dicho síndrome. Para cada uno de ellos deben asignar un número de entre el 0 y el 4 según la frecuencia con la que padezcan cada uno. Al final del cuestionario se lleva a cabo el sumatorio de todos los números y en función del resultado se podrá afirmar que la paciente padece el Síndrome de Hiperventilación si este valor es superior o igual a 23 puntos⁶⁰. [ANEXO 4]

- Crisis de contención respiratoria: en este caso el objetivo es poder cuantificar, a través de la ayuda parental, el número de crisis que padecen las pacientes durante el transcurso de un mes, así como su duración. Para ello se seguirá el mismo procedimiento que en las crisis de hiperventilación. Con esto se busca poder evidenciar los supuestos cambios que la intervención provocará en las pacientes.

6.5. MANEJO DE INFORMACIÓN/ RECOGIDA DE DATOS

El fisioterapeuta del hospital Sant Joan de Déu de Barcelona, que forma parte del equipo de investigación de este estudio, será el encargado de llevar a cabo las valoraciones pertinentes en cada caso, así como de recoger y registrar los datos obtenidos en ellas. De esta manera se garantiza un manejo de la información y recogida de datos idéntica para todos los sujetos que repercute directamente en la disminución de sesgos de información y clasificación. Lo mismo ocurre con la formación de los tutores, evitando nuevamente la aparición de sesgos.

Antes de comenzar el estudio, el investigador proporcionará al fisioterapeuta los detalles de la intervención, así como de los cuestionarios y pruebas, que el último utilizará para evaluar a las pacientes. Se le comunicarán los cuidados y la educación sanitaria que deberá proporcionar a los sujetos de la muestra.

Las evaluaciones se llevarán a cabo en días separados, y en todos los casos se harán previamente a la aplicación de la intervención. Se realizará un total de 3 valoraciones, una al inicio del estudio, otra a los dos meses de la llegada del sujeto y la última tendrá lugar al final de la intervención. De este modo se contará con tres mediciones distintas, que se compararán y permitirán sacar conclusiones al finalizar el estudio.

Los valores obtenidos de la recogida de datos serán registrados en el programa “ACCES”, el fisioterapeuta será el único con acceso a él y lo hará a través de un código. En este programa estarán representados todos los sujetos de estudio con una clave numérica que será su identificación, la que permitirá su anonimato ante el resto de profesionales.

Una vez que el fisioterapeuta cuente con todos los datos de las mediciones y éstos se encuentren correctamente recogidos en el software indicado, se procederá a enviar esta información al bioestadístico que analizará los resultados obtenidos, transmitiendo sus hallazgos al investigador, quien sacará las conclusiones pertinentes.

6.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos mediante el estudio de las variables y de la relación entre éstas serán analizados a partir del programa informático SPSS 26 de IBM.

6.6.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

A través de la estadística descriptiva se analizarán todas las características y datos que describen a los sujetos. Puesto que todas las variables que se analizan en este estudio son del tipo cuantitativas discretas, su estudio univariante se llevará a cabo mediante tablas de frecuencia, medidas de tendencia central, asimetrías e índices de dispersión. Por el mismo motivo se representarán en diagramas de barras y pictogramas.

Por su parte, el estudio bivariante se realizará mediante la aplicación del coeficiente de correlación de Pearson. Dicho coeficiente informará sobre la relación que las variables presentan entre sí.

6.6.2. ESTADÍSTICA INFERENCIAL

En lo que respecta a la estadística inferencial se tendrán en cuenta dos factores. El intervalo de confianza, que adoptará un valor de 95% y el error que se estará dispuesto a asumir que representará un 5%. Será el resultado obtenido a raíz de estos valores el que determine si se acepta o se rechaza la hipótesis nula y por consiguiente, si se prueba la hipótesis de estudio que se plantea para esta investigación.

6.7. GENERALIZACIÓN Y APLICABILIDAD

Los resultados obtenidos en el presente estudio se podrán generalizar a toda la población con Síndrome de Rett de entre 6 y 11 años, que presenten hiperventilación y/o contención respiratoria y se encuentren en el estadio IV de gravedad. Debido a que la muestra que se estudia es representativa de la población.

Si se obtuviesen resultados significativos, que confirmasen la hipótesis de estudio, se podrían aplicar estas técnicas como parte del tratamiento respiratorio en las pacientes con Síndrome de Rett. Ya que se habría conseguido un tratamiento efectivo e inocuo para estas afecciones respiratorias.

Del mismo modo, estos resultados podrían ser útiles para futuras investigaciones, donde se pueda contar con un tamaño muestral mayor, aplicarse en otras formas del síndrome o en pacientes con características distintas a las planteadas en este estudio. Estas futuras investigaciones podrían centrarse en aumentar la evidencia que respalde la aplicación de estas técnicas y en demostrar los beneficios de esta intervención respecto al resto de tratamientos que se encuentran en estudio.

Para finalizar, en caso de no obtener resultados significativos a favor de la intervención, el estudio se presentará como una oportunidad para otros investigadores de realizar mejoras metodológicas o analizar variables distintas.

6.8. PLAN DE INTERVENCIÓN

Mediante la aleatorización de la muestra se formarán dos grupos, el grupo experimental y el grupo control. Las intervenciones tendrán lugar en la sala de rehabilitación del hospital Sant Joan de Déu, donde se dispondrá del material necesario para llevarse a cabo.

Debido a la condición de discapacidad física que presentan este grupo de pacientes es necesaria la aplicación pasiva de las técnicas, si bien es cierto que gracias al deterioro cognitivo leve que padecen será posible solicitar su colaboración en un gran número de ocasiones.

6.8.1. GRUPO EXPERIMENTAL

Antes de comenzar con la aplicación de los ejercicios se evaluará a los sujetos mediante las herramientas ya explicadas. Una vez se cuenta con todos los datos, se procederá a realizar el tratamiento de elección para la hiperventilación y la contención respiratoria. La duración del tratamiento será de 25 a 30 minutos y se realizará diariamente a nivel domiciliario.

Respecto a la sala donde se realizará la intervención, ésta deberá cumplir con unos requisitos que podrán repercutir sobre los efectos de la intervención. Para ello, la sala deberá mantenerse a una temperatura constante de 21 grados, del mismo modo deberá favorecer un ambiente silencioso y agradable, evitando en todo lo posible la presencia de objetos que puedan estresar y distraer a las pacientes.

La ejecución de los ejercicios es de carácter progresivo y suplementario, siendo el ejercicio final la suma de todos los anteriores.

Para comenzar con el tratamiento se colocará a la paciente en sedestación, sobre la camilla, delante de un espejo, proporcionándoles información propioceptiva que facilite el aprendizaje y la ejecución de los ejercicios. Mediante las instrucciones del fisioterapeuta se buscará llevar a la paciente a la máxima relajación posible. Una vez relajada se solicitarán inspiraciones nasales de una duración de dos segundos, seguidas de una parada teleinspiratoria de la misma duración. En el caso de que los sujetos no comprendan la orden, se les colocará un trozo de papel delante de la nariz y boca y se les explicará que no deben moverlo. La espiración durará el doble de tiempo que la inspiración, 4 segundos, y se realizará con labios fruncidos. Para conseguir que la espiración dure el tiempo necesario se solicitará la participación de la paciente, pidiéndole que cuente con los dedos, junto al fisioterapeuta. Por otra parte con el objetivo de conseguir la espiración con labios fruncidos se le colocará una pajita de plástico en la boca y un vaso con agua debajo y se le pedirá que haga burbujas en el agua.⁶¹

A continuación se procederá a realizar la reeducación respiratoria diafragmática, para ello se mantendrá a la paciente en la misma posición y continuará realizando las respiraciones nasales, prolongadas y con labios fruncidos aprendidas en el ejercicio anterior. Para la buena ejecución y aprendizaje del ejercicio es necesario que la paciente sea capaz de identificar los movimientos diafragmáticos en cada fase de la respiración. Este objetivo se conseguirá mediante el posicionamiento de las manos del fisioterapeuta y las indicaciones verbales de

éste, colocándole sus manos en el borde lateral de las costillas distales, de manera bilateral, y mediante un movimiento de compresión y expansión indicará hacia dónde debe dirigirse el aire. Como indicación verbal le explicará que debe conseguir que las manos del fisioterapeuta se separen durante la inspiración y se junten en la espiración. Antes de continuar con la progresión de ejercicios la paciente tiene que ser capaz de realizar correctamente la respiración diafragmática⁶¹.

La sesión se continuará con la implementación de la relajación de la musculatura accesoria. En este caso la paciente continuará realizando los ejercicios anteriores, mientras el fisioterapeuta trata de evitar las compensaciones que aparezcan a raíz de la hipersolicitación de dicha musculatura. Para ello se situará posterior a la paciente y colocará sus manos sobre las articulaciones glenohumerales de ésta, ejerciendo una presión caudal en el momento de la espiración. El fisioterapeuta mantendrá esta presión durante cuatro ciclos respiratorios, impidiendo el ascenso de las articulaciones durante la inspiración y aumentando su descenso en la espiración. Esta técnica la repetirá cambiando el posicionamiento de las manos, en primer lugar, sobre el borde craneal de ambas clavículas y finalmente sobre el esternón.

Se llevará a cabo una progresión en los ejercicios basada en el cambio posicional de la paciente, comenzando en sedestación y finalizando en decúbito supino. Teóricamente las pacientes por su condición de deterioro cognitivo leve deben ser capaces de comprender las órdenes y realizarlas correctamente, pero de no ser así, los ejercicios se realizarán a través de la imitación.

Tras la primera sesión las pacientes deberán haber aprendido la realización de los ejercicios. Por ello se invertirá el tiempo necesario para lograr este objetivo, pudiendo así, junto con la ayuda de los padres, garantizar una buena ejecución a nivel domiciliario.

6.8.2. GRUPO CONTROL

Las pacientes pertenecientes a este grupo recibirán un tratamiento basado en ejercicios placebo, que serán variantes de los ejercicios aplicados en el grupo experimental.

El primero de estos ejercicios consistirá en colocar a la paciente en sedestación sobre la camilla, y situarla delante de un espejo. Se solicitará a la paciente que respire de manera natural, con el patrón respiratorio habitual, mientras el fisioterapeuta coloca sus manos sobre

las costillas distales de ésta, en su región más lateral, sin ejercer ningún tipo de presión y sin facilitar ninguna indicación verbal.

El tratamiento continuará con los ejercicios placebo para la relajación de la musculatura accesoria. En este caso se colocará a la paciente de manera idéntica que en el grupo experimental y el fisioterapeuta colocará sus manos en las mismas regiones corporales. Sin embargo, éste no ejercerá ningún tipo de presión con sus manos, ni limitará movimientos.

La duración de la intervención, en este caso, también será de 25 a 30 minutos y se ejecutará de manera diaria a nivel domiciliario.

7. CALENDARIO PREVISTO

Figura 3: Calendario 2019

Calendario 2019

Enero						
Lu	Ma	Mi	Ju	Vi	Sa	Do
	1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	29	30	31			

Febrero						
Lu	Ma	Mi	Ju	Vi	Sa	Do
				1	2	3
4	5	6	7	8	9	10
11	12	13	14	15	16	17
18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28			

Marzo						
Lu	Ma	Mi	Ju	Vi	Sa	Do
				1	2	3
4	5	6	7	8	9	10
11	12	13	14	15	16	17
18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	29	30	31

Abril						
Lu	Ma	Mi	Ju	Vi	Sa	Do
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30					

Mayo						
Lu	Ma	Mi	Ju	Vi	Sa	Do
		1	2	3	4	5
6	7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26
27	28	29	30	31		

Junio						
Lu	Ma	Mi	Ju	Vi	Sa	Do
					1	2
3	4	5	6	7	8	9
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30

Julio						
Lu	Ma	Mi	Ju	Vi	Sa	Do
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31				

Agosto						
Lu	Ma	Mi	Ju	Vi	Sa	Do
			1	2	3	4
5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30	31	

Septiembre						
Lu	Ma	Mi	Ju	Vi	Sa	Do
						1
2	3	4	5	6	7	8
9	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29
30						

Octubre						
Lu	Ma	Mi	Ju	Vi	Sa	Do
	1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	29	30	31			

Noviembre						
Lu	Ma	Mi	Ju	Vi	Sa	Do
				1	2	3
4	5	6	7	8	9	10
11	12	13	14	15	16	17
18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	29	30	

Diciembre						
Lu	Ma	Mi	Ju	Vi	Sa	Do
						1
2	3	4	5	6	7	8
9	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29
30	31					

Figura 4: Calendario 2020

Calendario 2020

Enero						
Lu	Ma	Mi	Ju	Vi	Sa	Do
		1	2	3	4	5
6	7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26
27	28	29	30	31		

Febrero						
Lu	Ma	Mi	Ju	Vi	Sa	Do
				1	2	
3	4	5	6	7	8	9
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	

Marzo						
Lu	Ma	Mi	Ju	Vi	Sa	Do
						1
2	3	4	5	6	7	8
9	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29
30	31					

Abril						
Lu	Ma	Mi	Ju	Vi	Sa	Do
		1	2	3	4	5
6	7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26
27	28	29	30			

Mayo						
Lu	Ma	Mi	Ju	Vi	Sa	Do
				1	2	3
4	5	6	7	8	9	10
11	12	13	14	15	16	17
18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	29	30	31

Junio						
Lu	Ma	Mi	Ju	Vi	Sa	Do
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30					

Julio						
Lu	Ma	Mi	Ju	Vi	Sa	Do
			1	2	3	4
5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30	31	

Agosto						
Lu	Ma	Mi	Ju	Vi	Sa	Do
						1
2	3	4	5	6	7	8
9	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29
30	31					

Septiembre						
Lu	Ma	Mi	Ju	Vi	Sa	Do
	1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	29	30				

Octubre						
Lu	Ma	Mi	Ju	Vi	Sa	Do
			1	2	3	4
5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30	31	

Noviembre						
Lu	Ma	Mi	Ju	Vi	Sa	Do
						1
2	3	4	5	6	7	8
9	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29
30						

Diciembre						
Lu	Ma	Mi	Ju	Vi	Sa	Do
	1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	29	30	31			

Figura 5: Calendario 2021

Calendario 2021

Enero						
Lu	Ma	Mi	Ju	Vi	Sa	Do
				1	2	3
4	5	6	7	8	9	10
11	12	13	14	15	16	17
18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	29	30	31

Febrero						
Lu	Ma	Mi	Ju	Vi	Sa	Do
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28

Marzo						
Lu	Ma	Mi	Ju	Vi	Sa	Do
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31				

Abril						
Lu	Ma	Mi	Ju	Vi	Sa	Do
			1	2	3	4
5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30		

Mayo						
Lu	Ma	Mi	Ju	Vi	Sa	Do
					1	2
3	4	5	6	7	8	9
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30
31						

Junio						
Lu	Ma	Mi	Ju	Vi	Sa	Do
	1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	29	30				

Julio						
Lu	Ma	Mi	Ju	Vi	Sa	Do
			1	2	3	4
5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30	31	

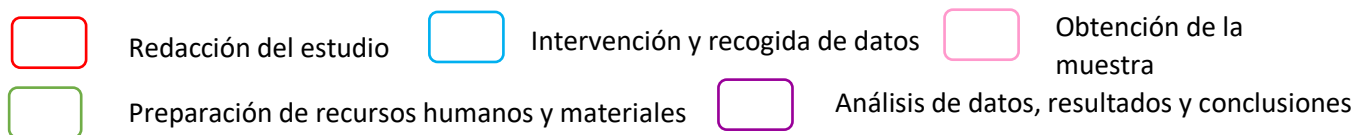
Agosto						
Lu	Ma	Mi	Ju	Vi	Sa	Do
						1
2	3	4	5	6	7	8
9	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29
30	31					

Septiembre						
Lu	Ma	Mi	Ju	Vi	Sa	Do
		1	2	3	4	5
6	7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26
27	28	29	30			

Octubre						
Lu	Ma	Mi	Ju	Vi	Sa	Do
				1	2	3
4	5	6	7	8	9	10
11	12	13	14	15	16	17
18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	29	30	31

Noviembre						
Lu	Ma	Mi	Ju	Vi	Sa	Do
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30					

Diciembre						
Lu	Ma	Mi	Ju	Vi	Sa	Do
		1	2	3	4	5
6	7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26
27	28	29	30	31		



Como aclaración de las ilustraciones anteriores, aquellos meses que se encuentran divididos en dos colores se debe a que en ellos se solapan dos fases distintas del estudio.

El estudio planteado tendrá una duración total de 20 meses, comenzando en junio de 2019 y finalizando en enero de 2021. El calendario quedará dividido de la siguiente manera:

Fase previa:

- Redacción del estudio: este proceso durará un mes, junio de 2019. Durante este primer mes se diseñará el procedimiento del estudio y se hará la previsión del curso que seguirá. En esta fase también se realizará un plan global con todos los ítems necesarios para la realización del proyecto, como son los recursos materiales y humanos, la logística y la legislación vigente.
- Preparación de recursos humanos y materiales: duración estimada de un mes, julio de 2019. En esta etapa se contactará con el Hospital Sant Joan de Déu para concretar la adjudicación de los espacios, la compra de materiales necesarios y los profesionales sanitarios que colaborarán en el estudio. Asimismo se recopilarán y repartirán los recursos materiales. Simultáneamente el fisioterapeuta recibirá un curso de formación que le cualificará para desempeñar sus funciones y asegurará la buena ejecución de la intervención.

Obtención de la muestra:

Esta fase durará 1 año. De agosto de 2019 a julio de 2020. Durante este periodo de 12 meses se obtendrá la muestra, de manera consecutiva y siguiendo el procedimiento explicado en el apartado “selección de la muestra”. En este momento se informará a los tutores de la existencia del estudio y se les facilitará el consentimiento informado. En éste quedarán recogidos todos los procedimientos y objetivos del estudio, así como la justificación y los

posibles riesgos derivados de la intervención. Los tutores legales contarán con un periodo de una semana para firmar dicho consentimiento.

Intervención y recogida de datos:

Esta fase tendrá una duración de 1 año y tres meses. De agosto de 2019 a octubre de 2020. Durante los siguientes 15 meses se procederá a realizar la intervención, que tendrá una duración de tres meses para cada sujeto. En estos meses se realizarán cuatro visitas presenciales, y se aplicarán los ejercicios diariamente en el domicilio familiar.

La primera visita tendrá lugar en el momento en que los padres o tutores entreguen firmado el consentimiento informado. En este momento se procederá a la aleatorización de la muestra y a la formación de los tutores para el reconocimiento de las crisis. A partir de aquí comenzará el periodo observacional de un mes, donde los tutores deberán registrar cada una de las crisis que sufran las pacientes en este periodo.

Un mes después se realizará la segunda visita, en la que se pasarán a los participantes todos los cuestionarios y pruebas con el fin de obtener los datos previos a la intervención y así poder compararlos con los datos que se recojan en la última visita. En función del grupo al que pertenezca cada paciente, el fisioterapeuta aplicará unos u otros ejercicios y los enseñará a sus tutores, facilitándoles todas las indicaciones necesarias para garantizar la buena ejecución domiciliaria de la intervención.

La tercera de las visitas se llevará a cabo 2 meses después del inicio de la intervención y tendrá carácter de seguimiento. En esta visita se valorará la adherencia al tratamiento y el fisioterapeuta se asegurará de que los tutores y las niñas realicen correctamente los ejercicios. Asimismo, se procederá a la recogida de los nuevos datos.

Finalmente, la cuarta visita tendrá lugar a los tres meses del inicio del tratamiento. En ésta se recogerán los últimos datos mediante los cuestionarios y pruebas descritas para cada variable. Además, se enseñarán los ejercicios que se desean probar, a todos los participantes, independientemente del grupo al que hayan pertenecido, para conseguir de este modo, que todas las pacientes reciban el tratamiento.

Análisis de los datos, resultados y conclusiones:

Periodo que durará 3 meses. De noviembre de 2020 a enero de 2021. Durante esta fase se realizará el análisis de los datos por parte de un bioestadístico. Con los resultados obtenidos mediante la estadística inferencial se establecerán las conclusiones y la aplicabilidad de la intervención fisioterapéutica.

8. LIMITACIONES Y POSIBLES SESGOS

A la hora de realizar el presente ensayo clínico se tendrán en cuenta las posibles limitaciones y sesgos que puedan aparecer, y así evitar la pérdida de calidad de éste.

Como una de las limitaciones de este estudio se encuentra la imposibilidad de realizar un ensayo a doble ciego. Esto se debe a que el fisioterapeuta conoce la composición de los grupos, puesto que es el encargado de aplicar la intervención y recoger los datos. Asimismo, no se puede cegar a los sujetos, ya que previamente deben conocer en qué consiste exactamente la intervención. No obstante, la edad pediátrica de las pacientes y su situación, en gran parte, de deterioro cognitivo leve, hacen que el hecho de no estar cegadas no suponga un gran riesgo. Lo mismo ocurre con el cegamiento del fisioterapeuta, ya que las herramientas utilizadas para la valoración de los sujetos no dan lugar a subjetividad y por tanto el fisioterapeuta no podrá interferir en los resultados que se obtengan de ellas.

Otra de las limitaciones viene dada por los criterios de inclusión, ya que dejan fuera del estudio a un importante número de pacientes. Estos criterios son la necesidad de padecer deterioro cognitivo leve, o no padecerlo, y por otro lado, presentar las afecciones exclusivamente en vigilia. Esto es así, en primer lugar, por la necesidad de que las pacientes sean capaces de contestar a los cuestionarios utilizados para su evaluación, y en segundo lugar, para que el seguimiento parental de las crisis sea correcto y no se pasen por alto aquellas que ocurran durante la noche. Además es importante tener en cuenta que estos criterios pueden favorecer a los resultados, ya que disminuyen la heterogeneidad de la muestra y por tanto existirá menor variabilidad en ellos.

Por último, se plantea como limitación un posible problema ético, que consiste en someter a un paciente pediátrico a una intervención placebo. Sin embargo, éste se resuelve al final del estudio, ya que después de recoger los datos de las últimas mediciones se enseñará la intervención que se desea estudiar, de manera sistemática, a todos los sujetos.

Se tendrá en cuenta un sesgo de información, que consiste en la aplicación de la intervención por parte de los tutores a nivel domiciliario, pudiendo aportar variabilidad al tratamiento. Si bien es cierto que este sesgo se intenta mitigar de dos maneras distintas. Por un lado, todos los tutores serán formados de la misma manera y por el mismo profesional, y por otro, mediante la visita de seguimiento que se realizará a mitad del estudio, donde se recordará a los padres la correcta ejecución de los ejercicios.

También existe un sesgo de selección, que viene dado por las pérdidas en el seguimiento. Este sesgo puede aparecer por la necesidad de acudir a Barcelona entre semana. Si bien es cierto que se tiene en cuenta en los criterios de exclusión, donde se descartan aquellos sujetos que no cuenten con una familia colaboradora e implicada con el estudio. Del mismo modo, con objeto de minimizar el sesgo, se reducen al máximo las visitas presenciales, con un total de 4 durante toda la intervención. Además se compensarán económicamente todos los desplazamientos realizados por las familias. Finalmente, este riesgo se tiene en cuenta a la hora de calcular el tamaño muestral necesario para la correcta ejecución del estudio.

9. PROBLEMAS ÉTICOS

En relación a los problemas éticos, el presente estudio se rige por los fundamentos éticos recogidos por la normativa de investigación biomédica con seres humanos, los cuales son los siguientes⁶²⁶²:

- Autonomía: capacidad de tomar decisiones que tiene la persona. Reflejado en la obtención del consentimiento informado.
- Beneficencia: buscar el bienestar de la persona y su protección.
- Justicia: equidad en la realización y distribución de los recursos del estudio.

Se utilizará de guía ética la declaración de Helsinki, que fue promulgada por la Asociación Médica Mundial (AMM) y a día de hoy representa una propuesta de nivel internacional de principios éticos en el campo de la investigación médica en seres humanos⁶².

Tal y como indica la declaración de Helsinki, el estudio debe pasar en primera instancia por un comité ético. Quienes representan a un grupo externo de profesionales que mediante la aplicación de las leyes y reglamentos de cada país aprobará la realización del estudio. El comité dictará la viabilidad del estudio en función de su validez e interés en el campo de la ciencia,

del mismo modo se asegurará de que el estudio garantice la intimidad de los pacientes, mediante la protección de datos y la confidencialidad de la identidad. Asimismo su actuación también estará presente durante el transcurso del estudio, pudiendo intervenir en él aunque se encuentre en curso y por último recibirán el informe final con los resultados y conclusiones de éste⁶².

Dado que los sujetos de este estudio, por su situación de deterioro cognitivo y su pertenencia a una etapa pediátrica, no se encuentran habilitados para la toma de decisiones, será labor de sus representantes legales aprobar la participación de éstos en el ensayo. Este procedimiento se llevará a cabo mediante la firma de un consentimiento informado, en el cual queda claramente reflejado el procedimiento del estudio, así como sus objetivos, justificación y posibles riesgos derivados de la intervención. Siguiendo en esta línea, respecto a la controversia que se presenta en los estudios centrados en poblaciones pediátricas, se garantiza la seguridad del tratamiento para la salud general del paciente. Del mismo modo que se tiene en consideración el derecho al tratamiento con mayor evidencia, que respalda a esta población, el cual únicamente es posible llevarlo a cabo a través de investigaciones con evidencia metodológica en poblaciones infantiles ⁶².

10. ORGANIZACIÓN DEL ESTUDIO

El equipo de profesionales que realizarán este estudio estará formado por un fisioterapeuta, que adoptará el papel de evaluador y será el encargado de llevar a cabo la intervención, un investigador y un bioestadístico que analizará los datos obtenidos. Antes de comenzar con el estudio, todos ellos tendrán que firmar un documento de confidencialidad para garantizar la privacidad de los participantes.

A la hora de seleccionar al fisioterapeuta se buscará que cuente con una amplia (y demostrable) experiencia, en las áreas de fisioterapia respiratoria y pediátrica.

En lo relativo al espacio donde se llevará a cabo la intervención, así como la evaluación de los sujetos y la recogida de datos, se consensuará con la dirección del hospital la adjudicación de una sala de rehabilitación que quede reservada por el periodo de dos horas diarias durante la fase de intervención, para tales fines. Será en este momento cuando se proceda a la compra de todos los materiales necesarios para la ejecución del estudio.

Seguidamente, el investigador se pondrá en contacto con los pediatras del hospital Sant Joan de Déu, a los que les explicará el funcionamiento y principales criterios de inclusión del estudio, ya que éstos serán los encargados de informar de la existencia de la presente investigación a los posibles participantes que aparezcan en consulta durante el periodo de selección de la muestra. El propio pediatra pondrá en contacto a las familias con el fisioterapeuta que se asegurará de que los sujetos cumplen con los criterios necesarios para su participación y a continuación, tras presentar a los padres o tutores el estudio, les facilitará el consentimiento informado.

En un periodo de una semana, el tiempo del que disponen las familias para aportar firmado el consentimiento informado en la administración del hospital, tendrá lugar la primera visita con el fisioterapeuta. En esta visita se procederá a la aleatorización de la muestra, el enmascaramiento de la identidad de los sujetos y la formación de los tutores en lo referente a la identificación de las crisis. Asimismo se les solicitará que registren cada una de éstas, en número y duración, durante el mes siguiente.

Un mes después tendrá lugar la segunda visita con el fisioterapeuta, donde se evaluará por primera vez a la paciente y se registrarán los datos previos a la aplicación de la intervención. También será en esta visita en la que se realicen los ejercicios, en función del grupo al que pertenezca la paciente. Al mismo tiempo que se enseñará a los padres a realizar los ejercicios pautados, de manera correcta, para que sean capaces de reproducirlos en el domicilio familiar. El fisioterapeuta solicitará a los familiares que realicen los ejercicios de fisioterapia respiratoria una vez al día durante el mes siguiente y finalmente acordará con ellos una fecha y hora para la próxima visita de seguimiento.

En la visita de seguimiento el fisioterapeuta se asegurará de que los ejercicios se están ejecutando correctamente a nivel domiciliario y tomará la segunda medición de las variables de estudio. Será entonces cuando se consensuará la cuarta y última visita con los familiares, en la que se evaluará por última vez a las pacientes y se les aplicará y enseñará, a todas ellas, los ejercicios a investigar. Esta visita se realizará un mes después que la visita de seguimiento.

En el momento en que se da por finalizada la fase de intervención, el fisioterapeuta recopilará todos los datos obtenidos de los sujetos y se los facilitará al bioestadístico. Éste se encargará de llevar a cabo el análisis estadístico y de comunicar los resultados al investigador, quien

sacaré las conclusiones pertinentes, donde observará si se cumple o no con la hipótesis planteada en primera instancia. Será en este momento cuando se considere como finalizado el estudio, previsiblemente en enero de 2021.

11. PRESUPUESTO

A continuación se refleja el presupuesto estimado que supondrá el estudio.

El presupuesto estimado en recursos humanos estará conformado por el sueldo del fisioterapeuta y del estadístico encargado de analizar los datos. Para la estimación del sueldo del fisioterapeuta se ha calculado por horas trabajadas. Puesto que no es posible conocer en qué momento aparecerá cada sujeto se ha supuesto que el fisioterapeuta trabajará una media de 1 hora diaria durante los 13 meses de tratamiento, haciendo un total de 260 horas para el trabajo de campo. A las cuales se les deben sumar las horas correspondientes a los meses de redacción del estudio, de preparación y de análisis de los datos, para los que se calcula una media de 2 horas semanales. Las horas correspondientes a estos 5 meses son 40. Haciendo un total de 300 horas trabajadas para el fisioterapeuta. Cobrando 25 euros la hora, el gasto previsto para el sueldo del fisioterapeuta ascendería a 7.500 euros. Por su parte la contratación del estadístico está valorada en torno a 500 euros. Lo que supone un total de 8.000 euros destinados a los recursos humanos.

Una parte del presupuesto de este estudio está dedicado a los traslados que las pacientes y sus familiares están obligados a realizar como parte del estudio, de este modo se contribuirá al mantenimiento de la adherencia al tratamiento. Para estos desplazamientos se destinará un total de 250€ por paciente.

En cuanto a recursos materiales se refiere, el presupuesto estimado es probablemente uno de los puntos fuertes de este estudio, ya que es considerablemente reducido. Éste se detalla en la siguiente tabla:



Tabla 3. Presupuesto

PRODUCTO	Coste €/Unidad	Unidades	Coste € total
Pulsioxímetro portatil medidor de pulso y saturación	26,95	X5	134,75
Camilla Quirumed	109'99	X1	109'99
Rollos de papel camilla 60cm por 70cm	6,5	X2	13
			257'74

Por tanto el presupuesto total de este estudio rondará la cifra de 8.258 €, al que se deberá sumar la cantidad correspondiente a los traslados de las pacientes y sus familiares.

12. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Matijevic T, Knezevic J, Slavica M, Pavelic J. Rett syndrome: from gene to the disease. *Eur Neurol*. 2009;61:3-10.
- ² Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, Tran CQ, Francke U, Zoghbi HY. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet* 1999; 23: 185–8.
- ³ Pini G, Milan M, Zappella M. Rett syndrome in northern Tuscany (Italy): family tree studies. *Clin Genet* 1996; 50: 486-90.
- ⁴ Gadalla KKE, Baily MES, Cobb SR. MeCP2 and Rett syndrome: reversibility and potential avenues for therapy. *Biochem J*. 2011; 439:1-14.
- ⁵ Agarwal N, Becker A, Jost KL. MeCP2 Rett mutations affect large scale chromatin organization. *Human Mol Genet*. 2011;20: 4187-4195.
- ⁶ Kwon JM. Neurodegenerative disorders of childhood. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016:chap 599.
- ⁷ Hagberg B, Hanefeld F, Percy A, Skjeldal O. An update on clinically applicable diagnostic criteria in Rett syndrome. Comments to Rett Syndrome Clinical Criteria Consensus Panel Satellite to European Paediatric Neurology Society Meeting, Baden. *Eur J Paediatr Neurol*. 2002;6:293-297.
- ⁸ Tejada MI. Síndrome de Rett: actualización diagnóstica, clínica y molecular. *Rev Neurol* 2006; (Supl): S55-S59.
- ⁹ Nieto M. Formas atípicas de Síndrome de Rett. *Rev Neurol* 1999;28 (161) :101-104.
- ¹⁰ Katz DM, Dutschmann M, Ramirez JM, Hilaire G. Breathing disorders in Rett syndrome: progressive neurochemical dysfunction in the respiratory network after birth. *Respir Physiol Neurobiol*. 2009 Aug 31;168(1-2):101-8.
- ¹¹ Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. *Ann Neurol* 2010; 68: 944–50.
- ¹² Leonard H, Cobb S, Downs J. Clinical and biological progress over 50 years in Rett syndrome. *Nat Rev Neurol* 2017; 13: 37–51.

- ¹³ Caruana-Montaldo B, Gleeson K, Zwillich C. The control of breathing in clinical practice. *Chest* 2000; 117:205-225.
- ¹⁴ Julu O, Kerr M, Apartopoulos F. Characterisation of breathing and a associated central autonomic dysfunction in the Rett disorder. *Arch Dis Child* 2001;85:29-37.
- ¹⁵ Goyal M, Riordan M, Wisnitzer M. Effect of topiramate on seizures and respiratory dysrhythmia in Rett Syndrome. *J Child Neurol* 2004; 19:588-591.
- ¹⁶ Julu O, Engerstrom W. Assessment of the maturity-related brainstem function reveals the heterogeneous phenotypes and facilitates clinical management of Rett Syndrome. *Brain Dev* 2005;27:S43-S53.
- ¹⁷ Julu O, Engerstrom W, Hansen S, Apartopoulos F, Engerstrom B. Clinical Update: Addressing the cardiorespiratory challenges posed by Rett Syndrome in Medicine. The Fresno Declaration.
- ¹⁸ Kerr M, Amstrong D, Prescott RJ, Doyle D, Kearney DL. Rett syndrome: analysis of death in the British survey. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 1997;6:71-74.
- ¹⁹ Julu O, Kerr M, Hansen S, Apartopoulos F, Jamal GA. Immaturity of medullary cardiorespiratory neurones leading to inappropriate autonomic reactions as a likely cause of sudden death in Rett's syndrome. *Arch Dis Child*. 1997;77:464-465.
- ²⁰ Rett A. Cerebral atrophy associated with hyperammonaemia. New York: North-Holland Publishing Co; 1977.
- ²¹ Hagberg B, Aicardi J, Dias K, Ramos O. A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: report of 35 cases. *Ann Neurol* 1983;14:471-9.
- ²² Lugaresi E, Cirignotta F, Montagna P. Abnormal breathing in the Rett syndrome. *Brain Dev* 1985;7:329-33.
- ²³ Rohdin M, Fernell E, Erikson M, Albage M, Lagercrantz H, Katz-Salamon M. Disturbances in cardiorespiratory function during day and night in Rett syndrome. *Pediatr Neurol*. 2007;37: 338-344.
- ²⁴ Weese-Mayer D, Lieske S, Boothby C, Kenny A, Bennett H, Ramirez JM. Autonomic dysregulation in young girls with Rett syndrome during nighttime in-home recordings. *Pediatr Pulmonol*. 43;1045-1060.
- ²⁵ D'Orsi G, Demaio V, Scarpelli F, Calvario T, Minervini MG. Central sleep apnoea in Rett syndrome. *Neurol Sci*. 2009;30: 389-391.

- ²⁶ Tarquinio DC, Hou W, Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG, Motil KJ, et al. The changing face of survival in Rett síndrome and MECP2-related disorders. *Pediatr Neurol* 2015;53:402–11.
- ²⁷ Bissonnette JM, Knopp SJ. Separate respiratory phenotypes in methyl-CpG-binding protein 2 (Mecp2) deficient mice. *Pediatr Res* 2006;59:513–8.
- ²⁸ Kerr M, Peter O, Julu O. Recent insights into hyperventilation from the study of Rett syndrome. *Arch Dis Child* 1999; 80:384-387.
- ²⁹ Tarquinio DC, Hou W, Neul JL, Berkmen GK, Drummond J, Aronoff E, et al. The course of awake breathing disturbances across the lifespan in Rett syndrome. *Brain Dev.* 2018 Aug;40(7):515-529.
- ³⁰ MacKay J, Leonard H, Wong K, Wilson A, Downs J. Respiratory morbidity in Rett syndrome: an observational study. *Dev Med Child Neurol.* 2018 Sep;60(9):951-957.
- ³¹ Cooper R, Kerr A, Amos P. Rett Syndrome: Critical examination of clinical features, serial EEG and video-monitoring in understanding and management. *European Journal of Paediatric Neurology* 1998;2:127-135.
- ³² Bennett J, Dembo J. The Dental Clinics of North America. Medical emergencies in the dental office. Philadelphia: WB Saunders Company 1995:39:531-539.
- ³³ Malamed SF. Medical emergencies in the dental office, 6th ed. St Louis Missouri: Elsevier, 2007.
- ³⁴ Gutiérrez LP. Urgencias médicas en odontología, 1a ed. McGraw-Hill: Interamericana, 2005:255-259.
- ³⁵ Braithwaite SA, Perina D. Dyspnea. In: Walls RM, Hockberger RS, Gausche-Hill M, eds. *Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice*. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018:chap 22
- ³⁶ Torregrosa MJ, Tizón JL. The sobbing spasm or the apnea of crying: a review and a proposal for care. *Aten Primaria.* 1998 Jun 30;22(2):112-4.
- ³⁷ Lombroso CT, Lerman P. Breathholding spells (cyanotic and pallid infantile syncope). *Pediatrics*, 39 (1967), pp. 563.
- ³⁸ DiMario FJ Jr. Breath-holding spells in childhood. *Am J Dis Child.* 1992 Jan;146(1):125-31.
- ³⁹ Serra MR, Díaz J, Sande ML. Fisioterapia en neurología, sistema respiratorio y aparato cardiovascular. MASSON; 2005

- ⁴⁰ Giménez M, Servera E, Vergara P. Prevención y rehabilitación en patología respiratoria crónica. Editorial Médica Panamericana; 2004
- ⁴¹ John E, Hodgkin MD, Bartolome R, Celli MD, Gerilynn L. Pulmonary rehabilitation: Guidelines to success. Mosby.2009
- ⁴² Bissonnette JM, Knopp SJ. Separate respiratory phenotypes in methyl-CpG-binding protein 2 (Mecp2) deficient mice. *Pediatr Res* 2006;59:513–8.
- ⁴³ Weese-Mayer DE, Lieske SP, Boothby CM, Kenny AS, Bennett HL, Silvestri JM, et al. Autonomic nervous system dysregulation: breathing and heart rate perturbation during wakefulness in young girls with Rett syndrome. *Pediatr Res* 2006;60:443–9.
- ⁴⁴ Tarquinio DC, Hou W, Berg A, Kaufmann WE, Lane JB, Skinner SA, et al. Longitudinal course of epilepsy in Rett syndrome and related disorders. *Brain* 2017;140:306–18.
- ⁴⁵ Motil KJ, Caeg E, Barrish JO, Geerts S, Lane JB, Percy AK, et al. Gastrointestinal and nutritional problems occur frequently throughout life in girls and women with Rett syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:292–8.
- ⁴⁶ Julu PO, Witt Engerstrom I, Hansen S, Apartopoulos F, Engerstrom B. Treating hypoxia in a feble breather with Rett syndrome. *Brain Dev* 2013;35:270–3.
- ⁴⁷ Martin J, Powell E, Shore S, Emrich J, Engel L. The role of respiratory muscles in the hyperinflation of bronchial asthma .*Am Rev Respir Dis*, 121 (1980), pp. 441-447.
- ⁴⁸ Jardim J, Mayer A, Camelier A. Músculos respiratorios y rehabilitación pulmonar en asmáticos. *Arch Bronconeumol*, 38 (2002), pp. 181-188.
- ⁴⁹ Lim T, Ang S, Rossing T, Ingenito E, Ingram R. The effects of deep inhalation on maximal expiratory flow during intensive treatment of spontaneous asthmatic episodes. *Am Rev Respir Dis*, 140 (1989), pp. 340-343.
- ⁵⁰ Ernst E. Breathing techniques-adjunctive treatment modalities for asthma? A systematic review. *Eur Respir J*, 15 (2000), pp. 969-972.
- ⁵¹ Nici L, Donner C, Wouters E. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* (2006) 173(12):1390–1413.
- ⁵² Bianchi R, Gigliotti F, Romagnoli I, Lanini B, Castellani C, Binazzi B, et al. Chest wall kinematics and breathlessness during pursedlip breathing in patients with COPD. *Chest* (2004) 125(2):459–465.
- ⁵³ Sánchez EA, Lozano JJ, Huerta S, Cerda J. Validación de cinco pulsioxímetros. *Med Int Méx*. 2017; 33 (6): 723-729.

-
- ⁵⁴ Van Dixhoorn J, Duivenvoorden HJ. Efficacy of Nijmegen questionnaire in recognition of the hyperventilation syndrome. *J Psychosom Res*, 29 (1985), pp. 199-206.
- ⁵⁵ Alonso J, Prieto L, Antó JM. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF- 36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Medicina Clínica* 1995;104(20):771-776.
- ⁵⁶ Aymerich M, Berra S, Guillamón I, Herdman M, Alonso J, Ravens-Sieberer U, et al. Development of the Spanish version of the KIDSCREEN, a health-related quality of life instrument for children and adolescents. *Gac Sanit*. 2005 Mar-Apr;19(2):93-102.
- ⁵⁷ Berra S, Tebé C, Esandi ME, Carignano C. Reliability and validity of the KIDSCREEN-52 questionnaire to measure health related quality of life in the 8 to 18 year-old Argentinean population. *Arch Argent Pediatr*. 2013 Jan-Feb;111(1):29-35.
- ⁵⁸ Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM, Santed R, Valderas JM, Ribera A, Domingo-Salvany A, Alonso J. [The Spanish version of the Short Form 36 Health Survey: a decade of experience and new developments]. *Gac Sanit*. 2005 Mar-Apr;19(2):135-50.
- ⁵⁹ KIDSCREEN-52 - kidscreen.org [Internet]. Child Public Health. 2011 [cited 2019 February 13]. Available from: <https://www.kidscreen.org/espa%C3%B1ol/cuestionario-kidscreen/kidscreen-52/>
- ⁶⁰ Martínez-Moragón E, Perpiña M, Belloch A. Prevalencia del síndrome de hiperventilación en pacientes tratados por asma en una consulta de neumología. *Archivos de Bronconeumología*. 2005; 41(5): 267-271.
- ⁶¹ Hough A. *Physiotherapy in Respiratory Care An evidence-based approach to respiratory and cardiac management*. 3th. ed. Nelson Thomas Ltd., United Kingdom 2001.
- ⁶² JAVA. Declaration of Helsinki World Medical Association Declaration of Helsinki. *Bull world Heal Organ*. 2013;79(4):373.



13. ANEXOS

ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO

A. HOJA INFORMATIVA

- Título del estudio: Eficacia de técnicas de fisioterapia respiratoria en la mejora de la sintomatología respiratoria de pacientes pediátricos con el Síndrome de Rett.
- Investigador principal: Irache Arrubla Irigoyen
- Fisioterapeuta:
- Teléfono:
- Centro donde se realiza el estudio: Hospital Sant Joan de Déu (Barcelona)
- Nombre del paciente: _____

Nos dirigimos a usted con el fin de invitar al menor de edad a su cargo a participar en un estudio de investigación para el campo de la fisioterapia. Mediante este escrito se pretende informar sobre el procedimiento y composición de dicho estudio, asimismo, antes de firmar debe comprender y aceptar cada uno de los apartados aquí descritos. También se desea recordar que la participación en este estudio es de carácter voluntario y es posible retirar este consentimiento en cualquier momento. Es completamente necesario que usted se involucre en el estudio, ya que desempeñará un importante papel en la investigación. Una vez usted haya comprendido el estudio y desee participar se le facilitará una copia de este consentimiento informado para que lo firme.

En caso de duda durante la lectura del presente consentimiento o durante la intervención, se le resolverá de manera inmediata.

1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Las afecciones respiratorias en el Síndrome de Rett tienen una prevalencia de hasta el 90% durante la vida útil. Asimismo, provocan una significativa disminución en la calidad de vida, tanto de éstas, como de sus cuidadores. Representan un importante desafío para los profesionales sanitarios y constituyen un elevado coste sanitario por el gran gasto de recursos

que suponen. Finalmente las afecciones respiratorias constan como la principal causa de muerte repentina en las pacientes a las que va dirigido este estudio. Actualmente no existe un tratamiento con evidencia científica para el tratamiento de este problema de salud, y aquellos que se encuentran en estudio son de carácter farmacológico. Por tanto, se persigue demostrar la eficacia de los ejercicios de fisioterapia respiratoria y ofrecer un tratamiento efectivo, no invasivo y económico para el problema que aquí nos ocupa.

2. OBJETIVO DEL ESTUDIO

El objetivo principal de este estudio es el de evaluar la eficacia de las técnicas de fisioterapia respiratoria para la mejora de este tipo de sintomatología sufrida por las pacientes pediátricas con Síndrome de Rett. Este objetivo se intentará llevar a cabo mediante el estudio de determinados factores, tanto antes, durante, como después de la intervención. Éstos son los siguientes:

- Crisis de hiperventilación
- Crisis de contención respiratoria
- Síndrome de Hiperventilación
- Saturación de oxígeno
- Calidad de vida de pacientes y cuidadores

3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO

Según estudios realizados en patologías con sintomatología respiratoria similar a la presente en el Síndrome de Rett, como son por un lado el Asma y por otro la apnea del sueño, se ha observado una disminución en la frecuencia de estas afecciones. Del mismo modo que se ha registrado un aumento en la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes tras haber recibido sesiones de fisioterapia respiratoria, cumpliendo de esta manera con el objetivo principal de este estudio. De tal manera que de verificar la efectividad de estas técnicas se podrían reducir la cantidad de fármacos consumidos por las pacientes y estaríamos delante de un tratamiento efectivo, no invasivo y económico para esta situación de salud tan relevante para este grupo de población.

4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO:

En el presente estudio se llevan a cabo dos tipos de intervenciones, por un lado se encuentra el grupo experimental, al cual se le aplicarán y enseñarán los ejercicios de fisioterapia respiratoria que se desean evidenciar. Y por otro, se encuentra el grupo control, el cual durante el transcurso del estudio recibirá un tratamiento basado en ejercicios placebo, si bien es cierto que al final del estudio los participantes de este último grupo también recibirán el tratamiento que se desea investigar. La pertenencia a uno u otro grupo se realizará de manera aleatoria.

Los padres o tutores legales desempeñarán un importante papel en esta fase del estudio, ya que serán los encargados de realizar los ejercicios a las menores, a nivel domiciliario. Para lograr una buena ejecución de dicha tarea se les impartirá una charla informativa al inicio del estudio.

Los ejercicios tendrán una duración de 25 a 30 minutos y se realizarán diariamente. Serán un total de tres ejercicios los cuales se basan en la implantación, por un lado, de un patrón respiratorio correcto mediante la realización de inspiraciones nasales y espiraciones largas con labios fruncidos, de una respiración abdominodiafragmática y finalmente de una relajación de la musculatura accesoria.

5. RIESGOS ASOCIADOS AL ESTUDIO

La utilización de las técnicas descritas para este estudio están respaldadas por numerosas investigaciones que evidencian su eficacia, del mismo modo que no destacan efectos adversos reseñables. Aunque es cierto que pueden existir riesgos imprevisibles desconocidos para el investigador.

En el caso de darse alguna situación adversa, que requiera atención o ponga en riesgo al paciente será atendida y solucionada de inmediato.

6. ACLARACIONES

- Durante la intervención es necesario que los padres estén presentes en la sala para poder aprender la ejecución de los ejercicios y así realizarlos correctamente en el domicilio familiar.

-
- No existirá ninguna consecuencia de carácter negativo hacia usted, en caso de rechazar la invitación.
 - No supondrá ningún gasto a su persona la participación en el estudio.
 - No recibirá compensación económica por su participación.
 - Será posible solicitar información actualizada sobre el transcurso del presente estudio.
 - La información personal de cada paciente será tratada con estricta confidencialidad.
 - En el caso de que se desarrolle algún efecto adverso o secundario impredecible, tiene derecho a una indemnización monetaria, dando por sentado que dicho afecto sea consecuencia directa de la participación en el estudio.

Si tiene alguna duda sobre los derechos del menor a su cargo con respecto a su participación en el estudio o sobre la información aquí descrita, póngase en contacto con nosotros a través de:

- Nombre y apellidos:
- Teléfono:

Si usted considera que no tiene ninguna duda, ni pregunta en lo referente a la participación en el presente estudio por parte de su tutelado y está de acuerdo con ella, firma la Carta de Consentimiento Informado que se encuentra a continuación.



B. CONSENTIMIENTO INFORMADO (HOJA DE FIRMA)

AUTORIZACIÓN DEL FAMILIAR O TUTOR LEGAL

Conforme a la incapacidad de D/Dña. _____ con
DNI _____ de proporcionar autorización para la intervención anteriormente
explicada en este documento de manera libre, voluntaria y consciente.

D/Dña. _____ con DNI _____ En
calidad de (madre, padre o tutor legal) doy mi conformidad, voluntaria y consciente a la
aplicación de las técnicas descritas para el tratamiento indicado en el presente documento.

_____, _____ de _____ de _____

Firma:

ANEXO 2: CUESTIONARIO SF-36 DE CALIDAD DE VIDA

Instrucciones: las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus
respuestas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer
sus actividades habituales.

Conteste cada pregunta tal como se indica. Si no está seguro de cómo responder a una
pregunta, por favor conteste lo que le parezca más cierto.

1. En general, ¿diría usted que sus salud es: (marque un solo número.)
 - a. Excelente?.....1
 - b. Muy buena?.....2
 - c. Buena?.....3
 - d. Regular?.....4
 - e. Mala?.....5
2. ¿Cómo clasificaría usted su estado general de salud actual, comparado con el de hace
un año? (Marque un solo número)
 - a. Mucho mejor ahora que hace un año.....1
 - b. Algo mejor ahora que hace un año.....2
 - c. Más o menos igual ahora que hace un año.....3
 - d. Algo peor ahora que hace un año.....4

e. Mucho peor ahora que hace un año.....5

3. Las siguientes preguntas se refieren a actividades que usted puede hacer durante un día normal. ¿Su estado de salud actual lo/la limita en estas actividades? Si es así ¿cuánto? (Marque un número en cada línea.)

Sí, me limita mucho Sí, me limita poco No, no me limita para nada

a. Actividades intensas, tales como correr, levantar objetos pesados, participar en deportes agotadores	1	2	3
b. Actividades moderadas, tales como mover una mesa, empujar una aspiradora, trapear, lavar, jugar al fútbol, montar bicicleta.	1	2	3
c. Levantar o llevar las bolsas de la compra	1	2	3
d. Subir varios pisos por las escaleras	1	2	3
e. Subir un piso por la escalera	1	2	3
f. Agacharse, arrodillarse o ponerse de cuclillas	1	2	3
g. Caminar más de un kilómetro	1	2	3
h. Caminar medio kilómetro	1	2	3
i. Caminar cien metros	1	2	3
j. Bañarse o vestirse	1	2	3

4. Durante las últimas cuatro semanas, ¿ha tenido usted alguno de los siguientes problemas con su trabajo u otras actividades diarias normales a causa de su salud física? (Marque un número en cada línea.)

Sí No

a. ¿Ha disminuido usted el tiempo que dedicaba al trabajo u otras actividades?	1	2
b. ¿Ha podido hacer menos de lo que usted hubiera querido hacer?	1	2
c. ¿Se ha visto limitado/a en el tipo de trabajo u otras actividades?	1	2
d. ¿Ha tenido dificultades en realizar su trabajo u otras actividades (por ejemplo, le ha costado más esfuerzo)?	1	2

5. Durante las últimas cuatro semanas, ¿ha tenido usted alguno de los siguientes problemas con su trabajo u otras actividades diarias normales a causa de algún problema emocional (como sentirse deprimido/a o ansioso/a)?
(Marque un número en cada línea.)

	Sí	No
a. ¿Ha disminuido el tiempo que dedicaba al trabajo u otras actividades?	1	2
b. ¿Ha podido hacer menos de lo que usted hubiera querido hacer?	1	2
c. ¿Ha hecho el trabajo u otras actividades con menos cuidado de lo usual?	1	2

6. Durante las últimas cuatro semanas, ¿en qué medida su salud física o sus problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales normales con su familia, amigos, vecinos u otras personas?

(Marque un solo número.)

Nada en absoluto.....1
Ligeramente.....2
Moderadamente.....3
Bastante.....4
Extremadamente.....5

7. ¿Cuánto dolor físico ha tenido usted durante las últimas cuatro semanas?

Ninguno.....1
Muy poco.....2
Poco.....3
Moderado.....4
Mucho.....5
Muchísimo.....6

8. Durante las últimas cuatro semanas, ¿cuánto ha dificultado el dolor su trabajo normal (incluyendo tanto el trabajo fuera del hogar como las tareas domésticas)?

(Marque un solo número)

Nada en absoluto.....1
Un poco.....2
Moderadamente.....3
Bastante.....4
Extremadamente.....5

9. Las siguientes preguntas se refieren a cómo se siente usted y a cómo le han salido las cosas durante las últimas cuatro semanas. En cada pregunta, por favor elija la respuesta que más se aproxime a la manera como se ha sentido usted.

¿Cuánto tiempo durante las últimas cuatro semanas...

(Marque un número en cada línea.)

	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Casi nunca	Nunca
a. Se ha sentido lleno/a de vitalidad?	1	2	3	4	5	6
b. Ha estado muy nervioso/a?	1	2	3	4	5	6
c. Se ha sentido con el ánimo tan decaído/a que nada podría animarlo/a?	1	2	3	4	5	6
d. Se ha sentido tranquilo/a y sereno/a?	1	2	3	4	5	6
e. Ha tenido mucha energía?	1	2	3	4	5	6
f. Se ha sentido desanimado/a y triste?	1	2	3	4	5	6
g. Se ha sentido agotado?	1	2	3	4	5	6
h. Se ha sentido feliz?	1	2	3	4	5	6
i. Se ha sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10. Durante las últimas cuatro semanas, ¿cuánto tiempo su salud física o sus problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales (como visitar amigos, parientes, etc.)?

(Marque un solo número)

Siempre.....1

Casi siempre.....2

Algunas veces.....3

Casi nunca.....4

Nunca.....5

11. ¿Cómo le parece cada una de las siguientes afirmaciones?

(Marque un número en cada línea)

	Totalmen te cierta	Bastante cierta	No sé	Bastant e falsa	Total mente falsa
a. Me parece que me enfermo más fácilmente que otras personas.	1	2	3	4	5
b. Estoy tan sano/a como cualquiera	1	2	3	4	5
c. Creo que mi salud va a empeorar	1	2	3	4	5
d. Mi salud es excelente	1	2	3	4	5

ANEXO 3: CUESTIONARIO KIDSCREEN -52

CUESTIONARIO KIDSCREEN-52

1. Actividad física y salud

En general, ¿cómo dirías que es tu salud?

1.

☐ Excelente
☐ Muy buena
☐ Buena
☐ Regular
☐ Mala

Piensa en la última semana...

	Nada	Un poco	Moderada- mente	Mucho	Muchísimo
2. ¿Te has sentido bien y en buen estado físico?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. ¿Has estado físicamente activo/a (por ejemplo, corriendo, escalando, andando en bicicleta)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. ¿Has sido capaz de correr sin dificultad?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Piensa en la última semana...

	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Casi siempre	Siempre
5. ¿Te has sentido lleno/a de energía?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

2. Tus sentimientos

Piensa en la última semana...	Nada	Un poco	Moderadamente	Mucho	Muchísimo
1. ¿Has disfrutado de la vida?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. ¿Te has sentido contento/a de estar vivo/a?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. ¿Te has sentido a gusto con tu vida?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Piensa en la última semana...	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Casi siempre	Siempre
4. ¿Has estado de buen humor?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. ¿Te has sentido alegre?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. ¿Lo has pasado bien?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

3. Estado de ánimo

Piensa en la última semana...	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Casi siempre	Siempre
1. ¿Has tenido la sensación de hacerlo todo mal?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. ¿Te has sentido triste?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. ¿Te has sentido tan mal que no querías hacer nada?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. ¿Has sentido que en tu vida todo sale mal?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. ¿Te has sentido harto/a ("chato/a", "choreado/a", "cabreado/a")?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. ¿Te has sentido solo/a?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. ¿Te has sentido bajo presión (presionado/a)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

4. Sobre ti

Piensa en la última semana...		Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Casi siempre	Siempre
1.	¿Has estado contento/a con tu forma de ser?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2.	¿Has estado contento/a con la ropa que usas?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3.	¿Has estado incómodo/a por cómo te ves físicamente?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.	¿Has tenido envidia de cómo se ven otros/as niños/as?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5.	¿Te gustaría cambiar alguna parte de tu cuerpo?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

5. Tu tiempo libre

Piensa en la última semana...		Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Casi siempre	Siempre
1.	¿Has tenido suficiente tiempo para ti?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2.	¿Has podido hacer las cosas que has querido en tu tiempo libre?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3.	¿Has tenido suficientes oportunidades para salir al aire libre?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.	¿Has tenido suficiente tiempo para juntarte con amigos/as?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5.	¿Has podido elegir qué hacer en tu tiempo libre?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

6. Tu vida familiar

Piensa en la última semana...		Nada	Un poco	Moderada-mente	Mucho	Muchísimo
1.	¿Te han entendido tus padres?	Nada <input type="radio"/>	Un poco <input type="radio"/>	Moderadamente <input type="radio"/>	Mucho <input type="radio"/>	Muchísimo <input type="radio"/>
2.	¿Te has sentido querido/a por tus padres?	Nada <input type="radio"/>	Un poco <input type="radio"/>	Moderadamente <input type="radio"/>	Mucho <input type="radio"/>	Muchísimo <input type="radio"/>

Piensa en la última semana...		Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Casi siempre	Siempre
3.	¿Te has sentido feliz en casa?	Nunca <input type="radio"/>	Casi nunca <input type="radio"/>	Algunas veces <input type="radio"/>	Casi siempre <input type="radio"/>	Siempre <input type="radio"/>
4.	¿Tus padres han tenido suficiente tiempo para ti?	Nunca <input type="radio"/>	Casi nunca <input type="radio"/>	Algunas veces <input type="radio"/>	Casi siempre <input type="radio"/>	Siempre <input type="radio"/>
5.	¿Tus padres te han tratado de forma justa?	Nunca <input type="radio"/>	Casi nunca <input type="radio"/>	Algunas veces <input type="radio"/>	Casi siempre <input type="radio"/>	Siempre <input type="radio"/>
6.	¿Has podido hablar con tus padres cuando lo has querido?	Nunca <input type="radio"/>	Casi nunca <input type="radio"/>	Algunas veces <input type="radio"/>	Casi siempre <input type="radio"/>	Siempre <input type="radio"/>

7. Asuntos económicos

Piensa en la última semana...		Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Casi siempre	Siempre
1.	¿Has tenido suficiente dinero para hacer las mismas cosas que tus amigos/as?	Nunca <input type="radio"/>	Casi nunca <input type="radio"/>	Algunas veces <input type="radio"/>	Casi siempre <input type="radio"/>	Siempre <input type="radio"/>
2.	¿Has tenido suficiente dinero para tus gastos personales?	Nunca <input type="radio"/>	Casi nunca <input type="radio"/>	Algunas veces <input type="radio"/>	Casi siempre <input type="radio"/>	Siempre <input type="radio"/>

Piensa en la última semana...		Nada	Un poco	Moderada-mente	Mucho	Muchísimo
3.	¿Tienes dinero suficiente para realizar actividades con tus amigos/as?	Nada <input type="radio"/>	Un poco <input type="radio"/>	Moderadamente <input type="radio"/>	Mucho <input type="radio"/>	Muchísimo <input type="radio"/>

8. Tus amigos/as

Piensa en la última semana...		Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Casi siempre	Siempre
1.	¿Has pasado tiempo con tus amigos/as?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2.	¿Has realizado actividades con otros/as niños/as?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3.	¿Lo has pasado bien con tus amigos/as?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.	¿Tú y tus amigos/as se han ayudado entre ustedes?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5.	¿Has podido hablar de todo con tus amigos/as?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6.	¿Has podido confiar en tus amigos/as?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

9. El colegio

Piensa en la última semana...		Nada	Un poco	Moderadamente	Mucho	Muchísimo
1.	¿Te has sentido feliz en el colegio?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2.	¿Te ha ido bien en el colegio?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3.	¿Te has sentido satisfecho/a con tus profesores/as?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Piensa en la última semana...		Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Casi siempre	Siempre
4.	¿Has sido capaz de poner atención?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5.	¿Te ha gustado ir al colegio?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6.	¿Te has llevado bien con tus profesores/as?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

10. Clima escolar

Piensa en la última semana...		Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Casi siempre	Siempre
1.	¿Has tenido miedo de otros/as niños/as?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2.	¿Se han burlado de ti otros/as niños/as?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3.	¿Te han amenazado o maltratado (física o psicológicamente) otros/as niños/as?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

¡Muchas gracias por tu participación!

ANEXO 4: CUESTIONARIO NIJMEGEN- VERSIÓN ESPAÑOLA

A continuación encontrará unas frases que describen una serie de sensaciones que podemos notar las personas. Lea cada frase atentamente y señale con un círculo la puntuación de 0 a 4 que mejor describa la frecuencia con que usted experimenta dichas sensaciones.					
	Nunca	Rara vez	Algunas veces	Casi siempre	Siempre
1. Dolor en el pecho	0	1	2	3	4
2. Sentirse tenso, en tensión	0	1	2	3	4
3. Visión borrosa	0	1	2	3	4
4. Vértigo	0	1	2	3	4
5. Confusión o sentir que las cosas que le rodean son irreales	0	1	2	3	4
6. Respiraciones profundas pero muy rápidas	0	1	2	3	4
7. Respiración entrecortada	0	1	2	3	4
8. Opresión en el pecho	0	1	2	3	4
9. Hinchazón o malestar en el estómago	0	1	2	3	4
10. Hormigueo en dedos y manos	0	1	2	3	4
11. Dificultad para respirar profundamente	0	1	2	3	4
12. Rigidez o calambres en dedos y manos	0	1	2	3	4
13. Tensión o tirantez alrededor de la boca	0	1	2	3	4
14. Manos o pies fríos	0	1	2	3	4
15. Palpitaciones	0	1	2	3	4
16. Ansiedad	0	1	2	3	4

CUESTIONARIO NIJMEGEN- VERSIÓN ESPAÑOLA